

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/001521

International filing date: 15 February 2005 (15.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 008 141.7
Filing date: 19 February 2004 (19.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 09 June 2005 (09.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

08. 04. 2005

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

10 2004 008 141.7

Anmeldetag:

19. Februar 2004

Anmelder/Inhaber:

Abbott GmbH & Co KG, 65205 Wiesbaden/DE

Bezeichnung:

Guanidinverbindungen und ihre Verwendung als Bindungspartner für 5-HT5-Rezeptoren

IPC:

C 07 D 277/18

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. April 2005

Deutsches Patent- und Markenamt**Der Präsident**

Im Auftrag

Stanschus

Guanidinverbindungen und ihre Verwendung als Bindungspartner für 5-HT5-Rezeptoren

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Guanidinverbindungen und die Verwendung von Guanidinverbindungen als Bindungspartner für 5-HT5-Rezeptoren zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine 5-HT5-Rezeptoraktivität moduliert werden, insbesondere zur Behandlung von neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Störungen sowie den damit zusammenhängender Anzeichen, Symptomen und Fehlfunktionen.

Hintergrund der Erfindung

Wenigstens sieben verschiedene Rezeptorklassen vermitteln die physiologischen Aktivitäten, die einer Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxytryptamin, kurz 5-HT) zugeschrieben werden. Sie werden entsprechend einer international anerkannten Klassifikation mit 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 und 5-HT7 bezeichnet. Die meisten dieser Klassen umfassen darüber hinaus weitere unterscheidbare Rezeptorsubtypen, so gehören zur 5-HT1-Klasse Rezeptoren, die sich wiederum in wenigstens fünf Unterklassen einteilen lassen, und als 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C 5-HT1D und 5-HT1E bezeichnet werden (Boess, Martin; Neuropharmacology 33:275-317 (1994).

Die 5-HT5-Klasse wurde erstmals beschrieben von Plassat et al., The EMBO Journal Bd. 11 Nr. 13, S. 4779-4786 (1992). Man unterscheidet 5-HT5A- und 5-HT5B-Rezeptoren (Erlander et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:3452-3456 (1993). Obwohl nur geringe Sequenzhomologien zwischen 5-HT5 und anderen 5-HT-Rezeptoren bestehen, ist das pharmakologische Profil dieser Rezeptoren deutlich unterschiedlich. 5-HT5-Rezeptoren konnten mithilfe molekularbiologischer Techniken im Riechkolben, im Hippocampus, im Cortex, in den Zerebralventrikeln, im Corpus Callosum und im Kleinhirn lokalisiert werden. Mittels immunhistochemischer Methoden konnte gezeigt werden, dass 5-HT5-Rezeptoren von Neuronen in verschiedenen Hirnregionen exprimiert werden (Oliver et al. Brain Res 2000, 867, 131-142 ; Pasqualetti et al. Mol Brain Res 1998, 56, 1-8)) Diese 5-HT5-Rezeptoren können zum einen direkt oder indirekt wichtige Funktionen des Hirns modulieren, andererseits aber auch an

Mechanismen beteiligt sein, die bei neuropathologischen, neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen involviert sind. 5HT₅-Rezeptoren wurden auch in Astrocyten lokalisiert (Carson et al., GLIA 17:317-326 (1996)). Astrocyten liegen direkt an der Basalmembran von Gehirnkapillaren der Bluthirnschranke an, und eine anormale Astrocyten-Endothelium-Struktur geht mit einem Verlust der Bluthirnschranke einher. Die genaue Bedeutung der Astrocyten ist unklar. Sie scheinen Transportaufgaben und konnektive Funktionen wahrzunehmen. Reaktive Astrocyten wurden in Zusammenhang mit reaktiver Gliosis bei einer Reihe von pathologischen Gehirnveränderungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen beobachtet. Infolge von Gehirnverletzungen verändern diese Astrocyten ihre Morphologie. Das Protein-Expressionsmuster ändert sich und Wachstumsfaktoren werden produziert. In-vitro Untersuchungen an kultivierten Astrocyten zeigten 5-HT₅-Rezeptor-vermittelte Antworten. Aus diesem Grund wird einerseits vermutet, dass 5-HT₅-Rezeptor an Erholungsprozessen des Gehirns nach Störungen beteiligt sind, andererseits ist aber auch nicht auszuschließen, dass sie zur Schadensentstehung oder sogar zu einer Schadensvermehrung beitragen.

Erkrankungen des ZNS betreffen heutzutage große Bevölkerungsteile, insbesondere aufgrund der Zunahme älterer Menschen steigen die Patientenzahlen ständig. Neuropathologische Zustände wie cerebrale Ischämie, Schlaganfall, Epilepsie und Anfälle im allgemeinen, chronische Schizophrenie, andere psychotischen Erkrankungen, Depression, Angstzustände, bipolare Störungen, Demenz, insbesondere Alzheimer Demenz, demyelinisierende Erkrankungen, insbesondere Multiple Sklerose, und Gehirntumore führen zu Schädigungen des Gehirns und zu den damit verbundenen neuronalen Defiziten. Therapeutische Behandlungen der geschilderten neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Störungen richteten sich bislang auf verschiedene Membranrezeptoren mit dem Ziel, Defizite in Neurotransmissionsvorgängen zu kompensieren. Zwar konnten neuroprotektive Wirkungen mit verschiedenen serotonergen Verbindungen in Tiermodellen für neuropathologische Zustände, wie Ischämie, Hirnschlag und Excitotoxizität, erzielt werden; teilweise konnten auch günstige Wirkungen auf Gemütsstörungen, wie Depression oder Angstzustände, beobachtet werden. Zu nennen sind hier beispielsweise 5-HT_{1A}-Agonisten wie Buspiron, oder die als selektiver 5-HT_{1A}-Rezeptor-Ligand charakterisierte Verbindung 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). Diese Wirkstoffe mindern die beschriebenen neurologische Defizite allerdings nur bedingt, eine effektive Therapie für diese Erkrankungen gibt es derzeit

noch nicht.

Eine weitere neuropathologische Erkrankung, die große Bevölkerungsteile betrifft, ist Migräne. Migräne äußert sich in den meisten Fällen durch immer wiederkehrende Kopfschmerzen, von denen schätzungsweise 8 Mio Personen, d.h. 3-5 % aller Kinder, 7% aller Männer und 14% aller Frauen, betroffen sind. Obwohl eine genetische Prädisposition propagiert wird, scheinen die Ursachen doch vielschichtig zu sein (Diener H.C. et al., Arzneimitteltherapie 15:387-394 (1997)). Es dominieren zwei Hypothesen. Die schon seit langem bekannte Gefäß-Theorie schlägt als Ursache einen Dilatationsvorgang des inneren und äußeren zerebralen Gefäßsystems vor. Die neurogene Theorie stützt sich auf eine Ausschüttung vasoaktiver Neurotransmitter, vornehmlich Neuropeptide, wie Substanz P und Neurokinin, aus Axonen der vaskulatur infolge einer Stimulierung bestimmter Gehirngewebe innervierender Ganglien, was zu entzündlichen Reaktionen und somit zu Schmerz führen soll.

Eine Kausaltherapie zur Behandlung von Migräne gibt es derzeit noch nicht. Zwei verschiedene Behandlungsmethoden kommen momentan zur Anwendung: eine erste, prophylaktische Therapie zur Vorbeugung gegen wiederkehrende Migräneattacken und eine zweite, symptomatische Therapie zur Unterdrückung akuter Symptome bei Attacken. Prophylaktisch werden migränespezifische Wirkstoffe, wie Sanmigran^R, Nocerton^R, Desernil^R und Vidora^R, aber auch gewöhnlich für andere Indikation verwendete Wirkstoffe, wie Beta-Blocker, antiemetische Wirkstoffe wie Sibelium^R, Antidepressiva wie Laroxyl^R, oder antiepileptische Wirkstoffe wie Depakin^R, verabreicht. Im Rahmen der Akuttherapie gibt man Analgetika, wie Aspirin^R, Paracetamol^R oder Optalidon^R, nichtsteroidale Antiinflammata, wie Cebutid^R, Voltaren^R, Brufen^R, Ponstyl^R, Profenid^R, Apranx^R und Naprosin^R gegen den Schmerz und Entzündungen, Ergotalkaloide, wie Ergotamin, Dihydroergotamin, die eine Vasokonstriktion auslösen können, oder Substanzen der Triptan-Familie, wie Sumatriptan, Naramig^R, und AscoTop^R mit hoher Affinität für 5-HT_{1D}-Rezeptoren. Letztere Substanzen wirken als Agonisten und blockieren die Vasodilatation.

Die genannten Wirkstoffe sind allerdings nicht optimal für die Behandlung von Migräne geeignet. Nichtopioidale Analgetika haben häufig Nebenwirkungen. Der komplexe Wirkungsmechanismus der Ergotalkaloide führt infolge der starken peripheren Vasokonstriktion zu Nebenwirkungen wie Hypertonie und Gangrän. Zu der Triptan-

Familie gehörende Verbindungen sind ebenfalls nicht völlig zufriedenstellend (Pfaffenrath V. Münch. Med. Wschr. 625-626 (1998)).

Die Verwendung von 5-HT₅-Rezeptor Liganden allgemein zur Behandlung von Migräne und anderen cerebrovaskulären Erkrankungen ist in WO 00/041472, zur Behandlung von neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen in WO 00/041696 beschrieben.

Guanidinverbindungen wurden bisher nicht als 5-HT₅ Liganden verwendet.

Substituierte Guanidine sind generell bekannt als H₂-Antagonisten, als Inhibitoren der H⁺K⁺-ATPase, Magensäure-Sekretionshemmer, und in diesen Eigenschaften als Mittel zur Behandlung des PUD-Syndroms (Peptic Ulcer Disease). Verschiedenste substituierte Thiazol-Guanidine sind generell in der Literatur beschrieben als Verbindungen mit antiviraler, bakterizider, antimikrobieller und/oder anti-inflammatorischer Wirkung, als Protease-Inhibitoren oder Vitronectin-Antagonisten.

WO-9911637 beschreibt allgemein substituierte *N*-{4-[Anilinoalkyl]phenyl}-1,3-thiazol-2-yl}-*N'*-benzylguanidine und ihre Verwendung als Protease-Inhibitoren. WO-9850373 beschreibt *N*-substituierte *N*-[4-(Phenoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidine und ihre Verwendung als Bakterizide. In WO-9605187 und EP-545376 wird die Herstellung von substituierten 4-(3-Aminomethylphenyl)-2-thiazolylguanidinen und ihre Verwendung als H₂-Rezeptorantagonisten beschrieben. JP-59225172 beschreibt allgemein *N*-Alkyl-substituierte 4-Phenylthiazolguanidine als H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten und ihre Verwendung als Magensäure Sekretionshemmer. NL-7700083, US-4089965, DE-2700951, BE-850148 beschreiben *N*-Aryl-substituierte 4-Phenyl-thiazolguanidine mit antiviralen Eigenschaften, speziell als Antirhinovirus-Agentien. EP-3640 beschreibt allgemein substituierte *N*-[4-(3-aminophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidine und ihre antisekretorischen Eigenschaften. JP-0817614 beschreibt die Herstellung von 2-[(Diaminomethylen)amino]-4-pyrimidinylthiazolguanidinen mit H₂-antagonistischen, antiulcer und antibakteriellen Eigenschaften.

In WO-9518126, JP-09040671, WO-9403450, WO-9303028, EP-355612, US-4814341 werden *N*-substituierte 4-Furylthiazolguanidine mit antibakteriellen Eigenschaften (besonders *Helicobacter pylori*) und ihre Verwendung zur Behandlung von Gastritis und

allgemeinem PUD Syndrom (Ulcer, Zollinger-Ellison Syndrom, Ösophagitis, gastrointestinalen Blutungen) beschrieben. WO-9429304 und JP-08245621 beschreiben entsprechende 4-Thienylthiazolguanidine mit ähnlichem Verwendungszweck. WO-9216526, EP-417751 beschreiben generell die Herstellung von N-substituierten 4-Hetaryl-substituierten Thiazolguanidinen, speziell entsprechende Pyridyl- und Thiazolyl-Derivate, H₂-antagonistische Eigenschaften und ihre Verwendung als Antiulcer- und antimikrobielle Agentien. EP-259085 beschreibt ebenfalls die Herstellung von 4-Hetaryl-substituierten Thiazolguanidinen, speziell entsprechende Pyrrolyl- und Indolyl-Derivate, zur Behandlung des PUD Syndroms. JP-59225186 und JP-59036674 beschreiben 4-Hetaryl-substituierte Thiazolguanidine, speziell 2-Furyl- und 2-Pyridyl-Derivate, und ihre antisekretorischen Eigenschaften.

WO-9324485, JP-07188197 beschreibt 4-Phenyloxazolguanidine als H₂-Rezeptorantagonisten mit zusätzlich antibakteriellen Eigenschaften zur Behandlung von gastrointestinalen Krankheiten.

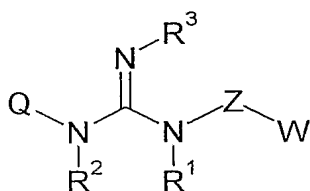
In Journal of Chemical and Engineering Data 1978, 23 (2), 177-8 werden N-Aryl-N'-2-(thiazolyl-, naphthothiazolyl-, benzothiazolyl)guanidine als Substanzen mit Antimalaria-Wirkung und/oder analgetischen Eigenschaften beschrieben. In Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000 (10), 265-268, wird N-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-N'-1,3-thiazol-2-ylguanidin im Rahmen bioisosterer Modifikationen von PEGT-HIV-1 RT-Inhibitoren beschrieben, die Verbindung zeigte aber keine nachweisbare biologische Aktivität. Unterschiedlich substituierte Thiazolguanidine werden in folgenden Literaturstellen als antimikrobielle Substanzen mit Aktivität gegen *Helicobacter pylori* beschrieben: 2-(Substituierte Guanidino)-4-arylthiazole and Aryloxazole in J. Med. Chem. 2002, 45(1), 143-150; 2-(substituierte Guanidino)-4-phenylthiazole und rigidisierte Derivative in J. Med. Chem. 2000, 43, 3315-3321; 2-[(Arylalkyl)guanidino]-4-furylthiazole in J. Med. Chem. 1999, 42(15), 2920-2926; Alkylguanidino-4-furylthiazole in Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 9(11), 1307-1312; 2-(Alkylguanidino)-4-furylthiazole und Analoge in J. Med. Chem. 1997, 40(16), 2462-2465. Als Inhibitoren der H⁺, K⁺-ATPase werden 4-substituierte 2-Guanidinothiazole in J. Med. Chem. 1990, 33, 543-552; und 4-Indolyl-2-guanidinothiazole in THEOCHEM 2001, 539, 245-251; THEOCHEM 2002, 580, 263-270; beschrieben.

Zusammenfassung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die die Behandlung neuropathologischer, neuropsychiatrischer und neurodegenerativer Störungen mit ausreichender Wirksamkeit und geringen Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Substanzen der allgemeinen Formel I oder IA als Liganden des 5-HT₅ Rezeptors wirken und deshalb eine Behandlung der damit verbundenen, oben beschriebenen Krankheitszustände sowie der damit zusammenhängenden Symptome und Fehlfunktionen ermöglicht wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine Guanidinverbindung der allgemeinen Formel I

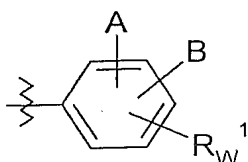


I

entsprechende enantiomere, diastereomere und/oder tautomere Formen davon sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon, wobei die angegebenen Reste die folgenden Definitionen besitzen:

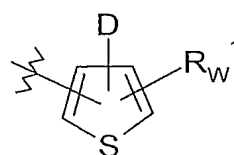
W:

einen Rest der allgemeinen Formel **W1** oder **W2**



W1

oder



W2

worin

A:

NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH,
Halogen, SH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocyclo-alkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder

O-R_A¹, CO-R_A¹, S-R_A¹, SO-R_A¹, CO-O-R_A¹, NR_A⁴-CO-O-R_A¹, O-CH₂-COO-R_A¹, NR_A²R_A³, CONH₂, SO₂NH₂, NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂-R_A¹, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ oder CO-NR_A²R_A³;

R_A¹:

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocyclo-alkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₂-C₆-Alkenylen-Aryl oder C₁-C₆-Alkylen-Hetaryl;

R_A²:

Wasserstoff, OH, CN, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

R_A³:

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-

Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

oder die Reste R_A^2 und R_A^3 zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden; wobei gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und wobei der dadurch gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

R_A^4 :

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₂-Alkynyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Arylalkyl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, Hetaryl, CO-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

B:

Wasserstoff oder wie Rest **A** definiert ist,

oder jeweils unabhängig voneinander zwei der Reste **A**, **B** oder R_W^1 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden; wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder

aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

R_w¹:

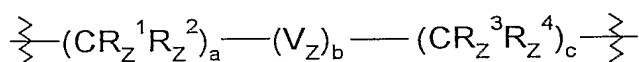
Wasserstoff, OH, Halogen, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, oder jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Thioalkyl, Aryl, Hetaryl, O-C₁-C₆-Alkyl, O-Aryl, O-Benzyl, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, Pyrrolidiny, Piperidiny, Morpholiny, CO-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO-Aryl, CONH₂, CONH-C₁-C₆-Alkyl, SO₂NH-C₁-C₆-Alkyl, CON-(C₁-C₆-Alkyl)₂, SO₂N-(C₁-C₆-Alkyl)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-Alkyl oder NH-CO-C₁-C₆-Alkyl;

D:

wie Rest **A** definiert ist;

Z:

einen Rest der allgemeinen Formel **Z1**



Z1

mit den Indizes

a = 0 - 4

b = 0, 1

c = 0 - 4

wobei die Summe aus a, b und c mindestens 1 und höchstens 5 beträgt;

R_Z¹, R_Z², R_Z³, R_Z⁴ unabhängig voneinander:

Wasserstoff, Halogen, OH, oder
 jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, oder
 jeweils unabhängig voneinander zwei Reste **R_Z¹** und **R_Z²** oder **R_Z³** und **R_Z⁴**
 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten,
 gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus bilden, wobei der
 Heterocyclus bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S
 enthalten kann;

V_Z:

-CO-, -CO-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-
 SO₂-, -CS-, -CS-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CS-, -CS-O-, -O-CS-, -CO-O-, -O-CO-, -O-,
 Ethynylen, -C(=CR_Z⁶R_Z⁷)-, -CR_Z⁶=CR_Z⁷-, -NR_Z⁵-CO-NR_Z^{5*}-, -O-CO-NR_Z⁵-, -
 NR_Z⁵-;

R_Z⁵, R_Z^{5*} unabhängig voneinander:

Wasserstoff oder
 jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-
 Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₂-Alkynyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl,
 SO₂-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-C₁-C₄-
 Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, Hetaryl, CO-
 Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

R_Z⁶, R_Z⁷ unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH oder
 jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₂-C₆-
 Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl,
 Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

R¹, R², R³ unabhängig voneinander:

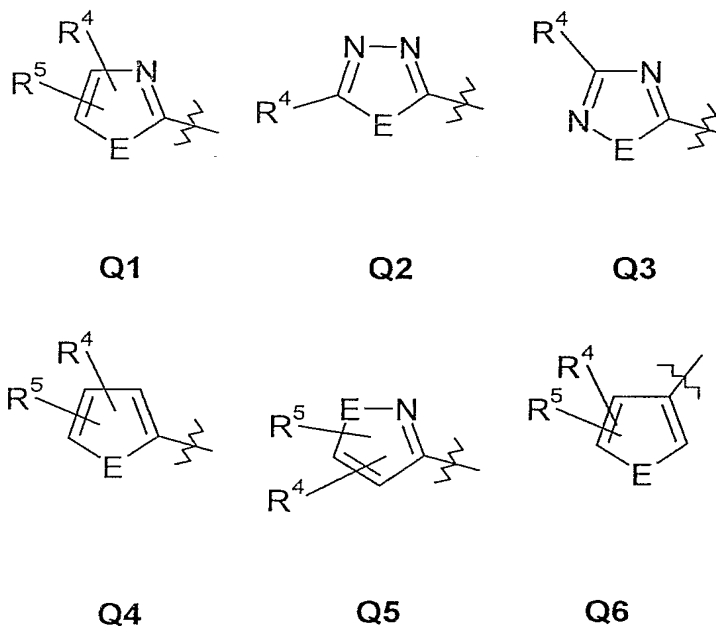
Wasserstoff, OH, CN, oder
 jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
 Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, O-C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl,
 C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, O-Aryl, O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, O-

Hetaryl, O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₆-Alkyl, OCO-Aryl, OCO-Hetaryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder

jeweils unabhängig vom dritten Rest zwei Reste von **R¹**, **R²** oder **R³** zusammen einen 5 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus, oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

Q:

einen zweifach substituierten 5-gliedrigen Hetaryl-Rest, ausgewählt aus **Q1** bis **Q6**



E: O, N- R_Q^1 oder S;

R_Q^1 :

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, CO-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, CO-O-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander einen Rest, ausgewählt aus den Gruppen **1.)**, **2.)**, **3.)**, **4.)** oder **5.)**:

- 1.)** Wasserstoff, Halogen, CN, CF₃, CHF₂, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-Aryl, COO-C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkylen-COO-C₁-C₄-Alkyl;
- 2.)** Phenyl oder Naphthyl, die jeweils mit R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 substituiert sind, wobei

R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 jeweils unabhängig voneinander einen Substituenten aus der folgenden Gruppe darstellen:

Wasserstoff, NO_2 , NH_2 , OH , CN , CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $COOH$, $O-CH_2-COOH$, SH , Halogen, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen-Aryl oder C_1-C_4 -Alkylen-Hetaryl, oder
 $O-R_Q^5$, $S-R_Q^5$, $NR_Q^7R_Q^8$, $CO-OR_Q^6$, $NR_Q^8-CO-O-R_Q^6$, $O-CH_2-COO-R_Q^6$, $NR_Q^8-CO-R_Q^6$, $SO_2-R_Q^6$, $NR_Q^8-SO_2-R_Q^6$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $SO_2-NR_Q^7R_Q^8$ oder $CO-NR_Q^7R_Q^8$, oder

jeweils zwei der Reste aus R_Q^2 , R_Q^3 oder R_Q^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste können zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus kann gegebenenfalls substituiert sein oder an diesem Cyclus kann ein weiterer, gegebenenfalls substituerter Cyclus ankondensiert sein;

R_Q^5 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Heterocycloalkyl oder Hetaryl, oder
 C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, NO_2 , NH_2 , OH , CN , CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $NH-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ und $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$;

R_Q^6 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl;

R_Q^7 Wasserstoff, OH, CN, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_6 -Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl oder SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl;

R_Q^8 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_6 -Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl oder SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl;

oder die Reste R_Q^7 und R_Q^8 zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden; und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert

sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann;

- 3.) einen 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituierten Hetaryl-Rest aus der Gruppe, bestehend aus:

2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isotiazolyl, 4-Isotiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl oder Triazinyl oder deren anellierten Derivate Indazolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Indoliny, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Chinoliny und Isochinoliny; oder

gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituiertes 2-Thienyl oder 3-Thienyl, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, O-CHF₂, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, NH-(C₁-C₆-Alkyl), N(C₁-C₆-Alkyl)₂, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl und SO₂-C₁-C₄-Alkyl;

- 4.) beide Reste R⁴ und R⁵ zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und mit bis zu zwei weiteren Resten substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an

diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann;

5.) einen C₅-C₁₈- bi- oder tricyclischen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest.

Es ist bevorzugt, dass die Guanidinverbindungen Reste mit den folgenden Definitionen besitzen:

W: **W1;**

A: Halogen, OH, CN, CF₃, -CHF₂, OCF₃, OCHF₂, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder C₂-C₆-Alkenyl,
-O-CH₂-COO-R_A¹, - O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²R_A³, -NR_A⁴-CO-R_A¹ oder-
CO-NR_A⁴-R_A¹;

R_A¹: jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl,
Phenyl oder Benzyl;

R_A²: Wasserstoff, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl,
Phenethyl, CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-
Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

R_A³: jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl,
Phenethyl, CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-
Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, oder SO₂- C₁-C₄-Alkylen-Aryl;
oder beide Reste **R_A²** und **R_A³** bilden zusammen einen gegebenenfalls
substituierten 5-oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring,
der bis zu zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe
O und N enthalten kann.

R_A⁴: Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest;

B: Wasserstoff, oder wie Rest **A**;

R_W^1 : Wasserstoff, F, Cl, CN, CF_3 , $O-CF_3$, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, Aryl, C_1-C_6 -
Alkylamino oder C_1-C_6 -Dialkylamino;

bei der Formel **Z1** ist die Summe aus a, b, c 1, 2 oder 3;

$R_Z^1, R_Z^2, R_Z^3, R_Z^4$ unabhängig voneinander:
Wasserstoff, Halogen, OH, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkyl;

V_Z : $-CO-$, $-CO-NR_Z^5-$, $-NR_Z^5-CO-$, $-O-$, $-S-$;

R_Z^5 : Wasserstoff, CH_3 ;

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander:
Wasserstoff, OH, CN, C_{1-4} -Alkyl, C_1-C_6 -Alkylen- $O-C_1-C_6$ -Alkyl,
substituiertes Aryl, Benzyl, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl, CO -Aryl, $CO-C_1-C_4$ -
Alkylen-Aryl, $OCO-C_1-C_6$ -Alkyl, OCO -Aryl oder $OCO-C_1-C_4$ -Alkylen-
Hetaryl;

Q ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus **Q1**, **Q2** und **Q3**;

R_Q^1 : Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, im Arylrest
gegebenenfalls substituiertes Benzyl, $CO-C_1-C_4$ -Alkyl, gegebenenfalls
substituiertes Benzoyl, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl oder im Arylrest
gegebenenfalls substituiertes SO_2 -Aryl.

Es ist noch bevorzugter, dass die Guanidinverbindungen Reste mit den folgenden
Definitionen besitzen:

A: OH, F, Cl, OCF_3 , $OCHF_2$, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, O -
 C_1-C_4 -Alkyl oder $S-C_1-C_4$ -Alkyl;

B: Wasserstoff, OH, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, gegebenenfalls
substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl oder $S-C_1-C_4$ -Alkyl;

R_W^1 : Wasserstoff, F, Cl, CN, CF_3 oder O- CF_3 ;

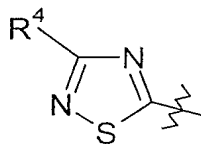
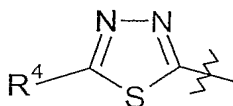
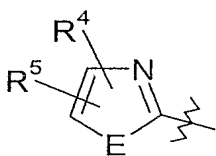
Z: jeweils gegebenenfalls substituiertes C_{1-4} -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkylen-O- C_1-C_4 -Alkyl;

$R_Z^1, R_Z^2, R_Z^3, R_Z^4$ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, F, CH_3 ;

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH, CN, O-Methyl, O-Phenyl, Acetyl, Benzoyl, O-Acetyl, O-Benzoyl;

Q ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



R_Q^1 : Wasserstoff, CH_3 , Methansulfonyl, Phenylsulfonyl oder Tosyl.

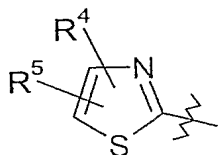
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform besitzen die Guanidinverbindungen Reste mit den folgenden Definitionen:

A: OH, OCF_3 , OCH_3 , O-Ethyl, O-Propyl oder O-iPropyl;

Z: $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-O-$;

jeweils zwei der Reste R^1, R^2 , oder R^3 sind Wasserstoff, und der dritte Rest ist Wasserstoff, OH, Acetyl oder Benzoyl;

Q:



In einer anderen bevorzugten Ausführungsform stellen R^4 und/oder R^5 jeweils unabhängig voneinander einen Rest ausgewählt aus den Gruppen 1.), 2.), 3.), 4.) oder 5.) dar:

- 1.) Wasserstoff, F, Cl, CN, CF_3 , oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 – C_6 –Alkyl, C_2 – C_6 –Alkenyl, C_1 – C_6 –Alkylen-O- C_1 – C_6 –Alkyl oder C_3 – C_7 –Cycloalkyl;
- 2.) R_Q^1 , R_Q^2 und R_Q^3 unabhängig voneinander
Wasserstoff, -CN, - CF_3 , - CHF_2 , - OCF_3 , - $OCHF_2$, F, Cl, OH oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Hetaryl, C_1 – C_4 –Alkyl, C_5 – C_7 –Cycloalkyl, O- R_Q^5 , - $NR_Q^7R_Q^8$, -CO-O R_Q^6 , - NR_Q^8 -CO-O- R_Q^6 , -O-CH₂-COO- R_Q^6 , - NR_Q^8 -CO- R_Q^6 , -SO₂- R_Q^6 , - NR_Q^8 -SO₂- R_Q^6 , - NR_Q^8 -CO-O- R_Q^6 , -SO₂NH₂, -CONH₂, -SO₂- $NR_Q^7R_Q^8$ oder -CO- $NR_Q^7R_Q^8$;

R_Q^5 : C_1 – C_4 –Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, -OH, -CN, - CF_3 , - OCF_3 , NH-(C_1 – C_4 –Alkyl) und N(C_1 – C_4 –Alkyl)₂;

R_Q^6 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 – C_6 –Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Phenyl;

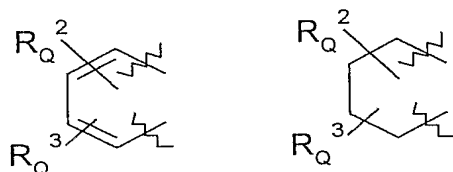
R_Q^7 : Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 – C_4 –Alkyl, Allyl, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Phenethyl oder CH₂-Hetaryl;

R_Q^8 : jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 – C_4 –Alkyl, Allyl, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Phenethyl oder CH₂-Hetaryl;

oder R_Q^7 und R_Q^8 bilden einen gegebenenfalls substituierten 3- oder 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe O und N enthalten kann;

3.) Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl;

4.) beide Reste R^4 und R^5 bilden zusammen einen der folgenden Ringe:



wobei R_Q^2 und R_Q^3 wie unter 2.) definiert sind;

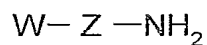
5.) Adamantyl.

Es ist bevorzugt, dass ein Rest von R^4 und R^5 ausgewählt wird aus Gruppe 1, und der andere von R^4 und R^5 ausgewählt wird aus Gruppe 1, 2 oder 3.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die Verwendung dieser Guanidinverbindungen als Arzneimittel sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine dieser Guanidinverbindungen, sowie einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die Verwendung dieser Guanidinverbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine 5-HT₅-Rezeptoraktivität moduliert werden, wie nachstehend ausführlich dargelegt wird.

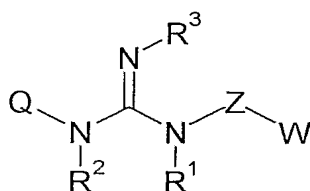
Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel IVa zur Herstellung von 5HT₅-Rezeptorliganden:



IVA

Dabei ist es bevorzugt, dass diese Verbindungen zur Herstellung von erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen verwendet werden.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Guanidinverbindung der allgemeinen Formel IA



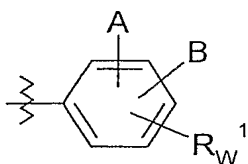
IA

entsprechende enantiomere, diastereomere und/oder tautomere Formen davon sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon,

wobei die angegebenen Reste die folgenden Definitionen besitzen:

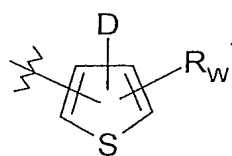
W:

einen Rest der allgemeinen Formel **W1** oder **W2**



W1

oder



W2

A:

NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH, Halogen, SH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl oder C₁-C₄-

Alkylen-Hetero-cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder
O-R_A¹, CO-R_A¹, S-R_A¹, SO-R_A¹, CO-O-R_A¹, NR_A⁴-CO-O-R_A¹, O-CH₂-COO-R_A¹, NR_A²R_A³, CONH₂, SO₂NH₂, NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂-R_A¹, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ oder CO-NR_A²R_A³;

R_A¹:

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₂-C₆-Alkenylen-Aryl oder C₁-C₆-Alkylen-Hetaryl;

R_A²:

Wasserstoff, OH, CN, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

R_A³:

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

oder die Reste **R_A²** und **R_A³** zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen

Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden; wobei gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und wobei der dadurch gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

R_A⁴:

Wasserstoff, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₂-Alkynyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Arylalkyl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, Hetaryl, CO-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

B:

Wasserstoff oder wie Rest **A** definiert ist,

oder jeweils unabhängig voneinander zwei der Reste **A**, **B** oder **R_W¹** zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden; wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

R_W¹:

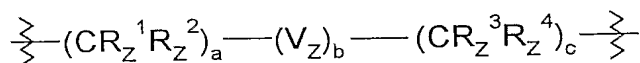
Wasserstoff, OH, Halogen, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, oder jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-S-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Hetaryl, O-C₁-C₆-Alkyl, O-Aryl, O-Benzyl, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO-Aryl, CONH₂, CONH-C₁-C₆-Alkyl, SO₂NH-C₁-C₆-Alkyl, CON(C₁-C₆-Alkyl)₂, SO₂N(C₁-C₆-Alkyl)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-Alkyl oder NH-CO-C₁-C₆-Alkyl;

D:

wie Rest **A** definiert ist;

Z:

einen Rest der allgemeinen Formel **Z1**



Z1

mit den Indizes

$$a = 0 - 4$$

$$b = 0, 1$$

$$c = 0 - 4$$

wobei die Summe aus a, b und c höchstens 5 beträgt;

R_Z¹, R_Z², R_Z³, R_Z⁴ unabhängig voneinander:

Wasserstoff, Halogen, OH, oder jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, Het- aryl oder C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, oder

jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_Z^1 und R_Z^2 oder R_Z^3 und R_Z^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, bilden;

V_Z :

-CO-, -CO-NR $_Z^5$ -, -NR $_Z^5$ -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -SO $_2$ -NR $_Z^5$ -, -NR $_Z^5$ -SO $_2$ -, -CS-, -CS-NR $_Z^5$ -, -NR $_Z^5$ -CS-, -CS-O-, -O-CS-, -CO-O-, -O-CO-, -O-, Ethynyl-, -C(=CR $_Z^6$ R $_Z^7$)-, -CR $_Z^6$ =CR $_Z^7$ -, -NR $_Z^5$ -CO-NR $_Z^{5*}$ -, -O-CO-NR $_Z^5$ -, -NR $_Z^5$ -;

R_Z^5 , R_Z^{5*} unabhängig voneinander:

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_1$ -C $_6$ -Alkylen-O-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_2$ -C $_6$ -Alkenyl, C $_3$ -C $_{12}$ -Alkinyl, CO-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, CO-O-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, SO $_2$ -C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl, Aryl, C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, CO-O-C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, CO-C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO $_2$ -Aryl, Hetaryl, CO-Hetaryl oder SO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl;

R_Z^6 , R_Z^7 unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_1$ -C $_4$ -Alkoxy, C $_2$ -C $_6$ -Alkenyl, C $_2$ -C $_6$ -Alkinyl, C $_1$ -C $_6$ -Alkylen-C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl, Aryl, C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, Hetaryl oder C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Hetaryl;

R^1 , R^2 , R^3 unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH, CN, oder

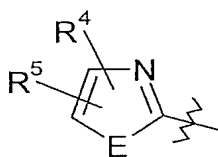
jeweils gegebenenfalls substituiertes C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, O-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_1$ -C $_6$ -Alkylen-O-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl, O-C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Hetaryl, O-Aryl, O-C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, O-Hetaryl, O-C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Hetaryl, CO-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, CO-C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Hetaryl, CO-O-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, SO $_2$ -C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, SO $_2$ -Aryl, SO $_2$ -Hetaryl, SO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkylen-Aryl, OCO-C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, OCO-Aryl,

OCO-Hetaryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder

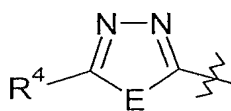
jeweils unabhängig vom dritten Rest zwei Reste von **R¹**, **R²** oder **R³** zusammen einen 5 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus, oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann;

Q:

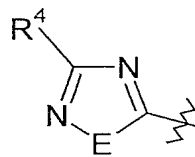
einen zweifach substituierten 5-gliedrigen Hetaryl-Rest, ausgewählt aus **Q1** bis **Q6**



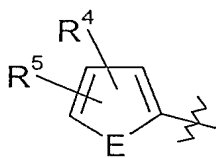
Q1



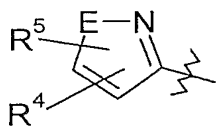
Q2



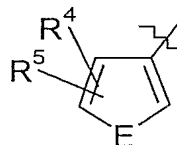
Q3



Q4



Q5



Q6

E: O, N-R_Q¹ oder S;

R_Q¹:

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, CO-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, CO-O-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander einen Rest ausgewählt aus den Gruppen 1.), 2.), 3.), 4.) oder 5.):

- 1.) Wasserstoff, Halogen, CN, CF₃, CHF₂, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-Aryl, COO-C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkylen-COO-C₁-C₄-Alkyl;
- 2.) Phenyl oder Naphthyl, die jeweils mit R_Q², R_Q³ und R_Q⁴ substituiert sind, wobei

R_Q², R_Q³ und R_Q⁴ jeweils unabhängig voneinander einen Substituenten aus der folgenden Gruppe darstellen:

Wasserstoff, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH, SH, Halogen, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, oder
O-R_Q⁵, S-R_Q⁵, NR_Q⁷R_Q⁸, CO-OR_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, O-CH₂-COO-R_Q⁶, NR_Q⁸-CO-R_Q⁶, SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-SO₂-R_Q⁶, SO₂NH₂, CONH₂, SO₂-NR_Q⁷R_Q⁸ oder CO-NR_Q⁷R_Q⁸, oder

jeweils zwei der Reste aus R_Q^2 , R_Q^3 oder R_Q^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann;

R_Q^5 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Hetaryl;

R_Q^6 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl;

R_Q^7 Wasserstoff, OH, CN, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_6 -Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl oder SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl;

R_Q^8 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl,

C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

oder beide Reste R_Q^7 und R_Q^8 zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann- bilden; und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

- 3.) einen 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituierten Hetaryl-Rest aus der Gruppe, bestehend aus:

2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isythiazolyl, 4-Isythiazolyl, 5-Isythiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl oder Triazinyl oder deren anellierten Derivate Indazolyl, Indolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Indolinyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Chinolinyl und Isochinolinyl;

- 4.) beide Reste R^4 und R^5 zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und mit bis zu zwei weiteren Resten substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann;

- 5.) einen C_6 - C_{10} - bi- oder tricyclischen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest;

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine 5-HT₅-Rezeptoraktivität moduliert werden.

Dabei ist die Behandlung von neuropathologischen, neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Störungen, Symptomen und Fehlfunktionen bevorzugt, insbesondere die Behandlung von Migräne und Gehirnschädigungen. Als Beispiele der Gehirnschädigungen und/oder Störungen können cerebrale Ischämie, Schlaganfall, Epilepsie und Anfälle im allgemeinen, Psychosen, Schizophrenie, Autismus, OCD-Syndrom, cognitive Erkrankungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Depressionen, bipolare und/oder unipolare Depressionen, Angstzustände, Demenz, seniler Demenz, Alzheimer Demenz, demyelinisierende Erkrankungen, Multiple Sklerose und Gehirntumore genannt werden. Ebenfalls bevorzugt ist die Behandlung von cerebrovaskulären Störungen, Schmerz, Schmerz-bedingten Störungen, Abhängigkeit, Drogen-bedingten Störungen, Amnesie, Alkoholmissbrauch, Drogenmissbrauch, Störungen des circadianen Rhythmus und dem Cushing Syndrom.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

In bevorzugten Ausführungsformen besitzen die Reste der Formeln I oder IA die folgenden Bedeutungen:

W ist wie vorstehend definiert und stellt vorzugsweise W1 dar.

A ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise

Halogen, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁–C₆–Alkyl oder C₂–C₆–Alkenyl,

–O–CH₂–COO–R_A¹, O–R_A¹, S–R_A¹, NR_A²R_A³, –NR_A⁴–CO–R_A¹ oder –CO–NR_A⁴–R_A¹.

Besonders bevorzugt ist A Halogen, OH, OCF₃, OCHF₂, gegebenenfalls substituiertes C₁–C₄–Alkyl, O–R_A¹ oder S–R_A¹. Noch bevorzugter ist A Halogen, OH, OCF₃, OCHF₂, jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁–C₄–Alkyl, O–C₁–C₄–Alkyl, O-Benzyl, O-Phenyl oder S–C₁–C₄–Alkyl. Davon noch bevorzugter ist A OH, F, Cl, OCF₃, OCHF₂, C₁–C₄–Alkyl, O–C₁–C₄–Alkyl oder S–C₁–C₄–Alkyl. Am meisten bevorzugt ist A OH, OCF₃, OCH₃, O-Ethyl, O-n-Propyl oder O-i-Propyl.

A befindet sich vorzugsweise in der 2- oder 4-Position am Ring, noch bevorzugter in der 2-Position.

R_A¹ ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁–C₄–Alkyl, C₃–C₇–Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl. Noch bevorzugter ist R_A¹ Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl. Am meisten bevorzugt ist R_A¹ Methyl oder Ethyl.

R_A² ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise

Wasserstoff oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁–C₄–Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, CO–C₁–C₄–Alkyl, CO–Aryl, CO–O–C₁–C₄–Alkyl, SO₂–C₁–C₄–Alkyl, SO₂–Aryl, SO₂–Hetaryl, oder SO₂–C₁–C₄–Alkylen–Aryl.

Noch bevorzugter ist R_A² Wasserstoff, C₁–C₄–Alkyl, Phenyl oder Benzyl.

In einer Ausführungsform ist R_A² vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder Phenyl.

R_A^3 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise jeweils gegebenenfalls substituiertes C_{1-4} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, CO- C_{1-4} -Alkyl, CO-Aryl, CO-O- C_{1-4} -Alkyl, SO₂- C_{1-4} -Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, oder SO₂- C_{1-4} -Alkylen-Aryl.

Noch bevorzugter ist R_A^3 C_{1-4} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl, am meisten bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl oder Phenyl.

Die beiden Reste R_A^2 und R_A^3 können auch, wie vorstehend beschrieben, zusammen mit dem Stickstoff einen 3-7-gliedrigen Heterocyclus bilden. Dabei bilden beide Reste R_A^2 und R_A^3 vorzugsweise zusammen einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der ein oder zwei weitere gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe O, N und S enthalten kann.

R_A^4 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -Alkyl-Rest. Am meisten bevorzugt ist R_A^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl.

B ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, Halogen, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl, -O-CH₂-COO- R_A^1 , O- R_A^1 , S- R_A^1 , NR_A²R_A³, -NR_A⁴-CO- R_A^1 oder -CO-NR_A⁴- R_A^1 .

Besonders bevorzugt ist B

Wasserstoff, Halogen, OH, OCF₃, OCHF₂, gegebenenfalls substituiertes C_{1-4} -Alkyl, O- R_A^1 oder S- R_A^1 .

Noch bevorzugter ist B Wasserstoff, Halogen, OH, OCF₃, OCHF₂, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, O-Phenyl oder S- C_{1-4} -Alkyl. Davon noch bevorzugter ist B Wasserstoff, OH, F, Cl, OCF₃, OCHF₂, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl oder S- C_{1-4} -Alkyl. Am meisten bevorzugt ist B Wasserstoff, OH, OCF₃, OCH₃, O-Ethyl, O-n-Propyl oder O-i-Propyl.

B befindet sich vorzugsweise in der 5- oder 6-Position am Ring, noch bevorzugter in der 6-Position.

R_W^1 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , $O-CF_3$, $OCHF_2$, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, OC_1-C_4 -Alkyl, Aryl, C_1-C_6 -Alkylamino oder C_1-C_6 -Dialkylamino. Noch bevorzugter ist R_W^1 Wasserstoff, F, Cl, CN, CF_3 oder $O-CF_3$, OMe, am meisten bevorzugt Wasserstoff.

D ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise Halogen, OH, CN, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkyl oder C_2-C_6 -Alkenyl, $-O-CH_2-COO-R_A^1$, $O-R_A^1$, $S-R_A^1$, $NR_A^2R_A^3$, $-NR_A^4-CO-R_A^1$ oder $-CO-NR_A^4-R_A^1$.

Besonders bevorzugt ist D

Halogen, OH, OCF_3 , $OCHF_2$, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, $O-R_A^1$ oder $S-R_A^1$.

Noch bevorzugter ist D Halogen, OH, OCF_3 , $OCHF_2$, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, O-Benzyl, O-Phenyl oder S- C_1-C_4 -Alkyl.

Davon noch bevorzugter ist D OH, F, Cl, OCF_3 , $OCHF_2$, C_1-C_4 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl oder S- C_1-C_4 -Alkyl. Am meisten bevorzugt ist D OH, OCF_3 , OCH_3 , O-Ethyl, O-n-Propyl oder O-i-Propyl.

D befindet sich vorzugsweise in der 3 oder 4-Position am Ring, noch bevorzugter in der 3-Position.

Insgesamt stellt W vorzugsweise einen Rest dar, der sich aus den bevorzugten Kombinationen von A, B, R_A^1 , R_A^2 , R_A^3 , R_A^4 und R_W^1 zusammensetzt.

Z ist wie vorstehend definiert, wobei die Summe der Indizes a, b und c 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise 1, 2 oder 3, noch bevorzugter 1 oder 2 beträgt. Insbesondere ist a 0, 1, 2, 3 oder 4, vorzugsweise 1, 2 oder 3, noch bevorzugter 1 oder 2. Index b ist 0 oder 1, vorzugsweise 0. Index c ist 0, 1, 2, 3 oder 4, vorzugsweise 0, 1 oder 2, am meisten bevorzugt 0.

Z ist vorzugsweise jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁₋₄-Alkylen oder C₁₋₄-Alkylenoxy, noch bevorzugter -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-O-, noch bevorzugter -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-O-, am meisten bevorzugt -CH₂-.

R_Z¹, R_Z², R_Z³, R_Z⁴ sind wie vorstehend definiert und bedeuten vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, OH oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, noch bevorzugter Wasserstoff, F oder CH₃. Am meisten bevorzugt sind R_Z¹, R_Z², R_Z³ und R_Z⁴ gleichzeitig Wasserstoff.

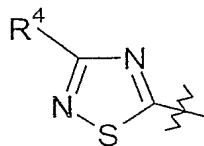
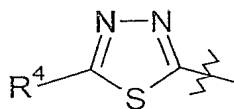
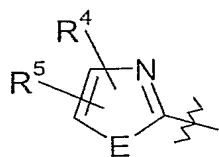
V_Z ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise -CO-, -CO-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CO-, -O-, -S-, noch bevorzugter -O- oder -S-, am meisten bevorzugt -O-.

R_Z⁵ und R_Z^{5*} sind wie vorstehend definiert und bedeuten vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff oder CH₃.

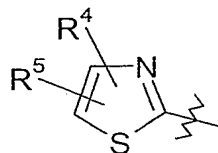
R_Z⁶ und R_Z⁷ sind wie vorstehend definiert und bedeuten vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff oder CH₃, am meisten bevorzugt Wasserstoff.

R¹, R², R³ sind wie vorstehend definiert und bedeuten vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff, OH, CN, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, Benzyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₆-Alkyl, O-CO-Aryl oder O-CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, O-CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-OBenzyl, O-CO-Benzyl, noch bevorzugter Wasserstoff, OH, CN, O-Methyl, O-Phenyl, Acetyl, Benzoyl, O-Acetyl, O-Benzoyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, O-CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-OBenzyl, O-CO-Benzyl. Besonders bevorzugt sind jeweils zwei der Reste R¹, R², oder R³ Wasserstoff, und der dritte Rest Wasserstoff, OH, Acetyl, Benzoyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, O-CO-C₁-C₄-Alkyl, am meisten bevorzugt sind alle Reste R¹, R², und R³ Wasserstoff.

Q ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise einen Rest der Formeln Q1, Q2 oder Q3. Besonders bevorzugt sind die Reste der Formeln



Am meisten bevorzugt ist Q



E ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise S oder O, noch bevorzugter S.

R_Q^1 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes Benzyl, $CO-C_1-C_4$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes SO_2 -Aryl. Noch bevorzugter ist R_Q^1 Wasserstoff, CH_3 , Methansulfonyl, Phenylsulfonyl oder Tosyl, am meisten bevorzugt Wasserstoff.

R^4 und R^5 sind wie vorstehend definiert und besitzen vorzugsweise die folgenden Definitionen:

Für den Fall 1.) sind R^4 und/oder R^5 vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander jeweils ein Rest ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_1-C_6 -Alkylen-O- C_1-C_6 -Alkyl oder C_3-C_7 -Cycloalkyl. Besonders bevorzugt sind Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder tert-Butyl, Cyclopentyl- oder Cyclohexyl, oder CF_3 .

Für den Fall 2.) sind R^4 und/oder R^5 wie vorstehend definiert, vorzugsweise Phenyl, das mit R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 substituiert ist.

R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 sind wie vorstehend definiert und bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander einen Substituenten aus der folgenden Gruppe:

Wasserstoff, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, Halogen, jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--Alkyl}$, $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--Alkenyl}$, $\text{C}_3\text{--C}_7\text{--Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{--C}_4\text{--Alkylen--C}_3\text{--C}_7\text{--Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{--C}_4\text{--Alkylen--Heterocycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{--C}_4\text{--Alkylen--Aryl}$ oder $\text{C}_1\text{--C}_4\text{--Alkylen--Hetaryl}$;

O--R_Q^5 , $\text{NR}_Q^7\text{R}_Q^8$, $-\text{CO--OR}_Q^6$, $-\text{NR}_Q^8\text{--CO--O--R}_Q^6$, $-\text{O--CH}_2\text{--COO--R}_Q^6$, $-\text{NR}_Q^8\text{--CO--R}_Q^6$, $-\text{SO}_2\text{--R}_Q^6$, $-\text{NR}_Q^8\text{--SO}_2\text{--R}_Q^6$, $-\text{NR}_Q^8\text{--CO--O--R}_Q^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{--NR}_Q^7\text{R}_Q^8$ oder $-\text{CO--NR}_Q^7\text{R}_Q^8$. Besonders bevorzugt sind Wasserstoff, NH_2 , $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, O--R_Q^5 , $\text{C}_1\text{--C}_4\text{--Alkyl}$, $-\text{NR}_Q^7\text{R}_Q^8$ und Halogen.

In einer Ausführungsform sind Wasserstoff, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, O--CH_3 , Cl und F bevorzugt.

Es ist auch möglich, dass jeweils zwei der Reste aus R_Q^2 , R_Q^3 oder R_Q^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten aromatischen Heterocyclus bilden, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O , N , S enthalten kann, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste können zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O , N , S enthalten kann, und der gebildete Cyclus kann gegebenenfalls substituiert sein oder an diesem Cyclus kann ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein.

In einer Ausführungsform sind R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 vorzugsweise jeweils Wasserstoff oder zwei der Substituenten sind Wasserstoff und der dritte Substituent ist ein Rest außer Wasserstoff.

R_Q^5 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise jeweils gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{--C}_6\text{--Alkyl}$ oder $\text{C}_2\text{--C}_6\text{--Alkenyl}$, noch bevorzugter $\text{C}_1\text{--C}_4\text{--Alkyl}$, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus F , Cl , $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $\text{NH--(C}_{1-4}\text{--Alkyl)}$ und $\text{N(C}_{1-4}\text{--Alkyl)}_2$, am meisten bevorzugt Methyl oder Ethyl.

R_Q^6 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl oder C_1-C_6 -Alkylen-O- C_1-C_6 -Alkyl, noch bevorzugter jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, Hetaryl, noch bevorzugter C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl, oder C_1-C_6 -Alkylen-O- C_1-C_6 -Alkyl, am meisten bevorzugt Methyl, Ethyl, Cyclohexyl oder Phenyl.

R_Q^7 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise

Wasserstoff, OH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, C_1-C_4 -Alkylen-Aryl, C_1-C_4 -Alkylen-Hetaryl oder C_1-C_6 -Alkylen-O- C_1-C_6 -Alkyl, noch bevorzugter Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, Allyl, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Phenethyl oder CH_2 -Hetaryl.

Davon noch bevorzugter ist Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl, oder Benzyl, am meisten bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder Phenyl.

R_Q^8 ist wie vorstehend definiert und bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, C_1-C_4 -Alkylen-Aryl, C_1-C_4 -Alkylen-Hetaryl oder C_1-C_6 -Alkylen-O- C_1-C_6 -Alkyl, CO- C_1-C_4 -Alkyl, SO₂- C_1-C_4 -Alkyl.

Noch bevorzugter sind Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1-C_4 -Alkyl, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Phenethyl oder CH_2 -Hetaryl. Davon noch bevorzugter sind Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl, oder Benzyl, am meisten bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder Phenyl.

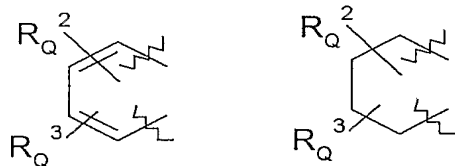
Es ist ebenfalls bevorzugt, dass die beiden Reste R_Q^7 und R_Q^8 zusammen mit dem Stickstoff einen gegebenenfalls substituierten 3- oder 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der ein N oder zwei N oder jeweils ein O und ein N enthalten kann, bilden. Noch bevorzugter bilden die beiden Reste R_Q^7 und R_Q^8 zusammen mit dem Stickstoff einen 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom O, N, oder S, vorzugsweise O oder N enthalten kann, bilden. Bevorzugt sind ein 5-gliedriger gesättigter Heterocyclus mit einem N und ein 6-gliedriger gesättigter Heterocyclus mit 2 N oder 1 N und 1 O.

Für den Fall 3.) sind R^4 und/oder R^5 vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander jeweils ein Rest ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus jeweils gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituiertes 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Chinolinyll, Isochinolinyll; oder jeweils gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituiertes 2-Thienyl, oder 3-Thienyl, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $\text{O}-\text{CHF}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$ und $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})_2$, $\text{NHCO}-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{NHSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ und $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$.

Besonders bevorzugt sind Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, 2-Thienyl, oder 3-Thienyl.

In einer Ausführungsform sind R^4 und/oder R^5 vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander jeweils 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Chinolinyll, oder Isochinolinyll, die gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten substituiert sein können. Dabei sind 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl besonders bevorzugt.

Für den Fall 4.) bilden beide Reste R^4 und R^5 vorzugsweise zusammen einen der folgenden Ringe:



wobei R_Q^2 und R_Q^3 wie unter 2) definiert sind, einschließlich der bevorzugten Ausführungsformen. Am meisten bevorzugt sind beide Substituenten Wasserstoff, oder ein Substituent ist Wasserstoff und der andere ist ein Substituent außer Wasserstoff.

Für den Fall 5.) sind R^4 und/oder R^5 vorzugsweise Adamantyl.

Vorzugsweise wird einer der beiden Reste R^4 und R^5 aus der Gruppe 1.), einschließlich der bevorzugten Ausführungsformen davon, ausgewählt, und der andere Rest wird aus der Gruppe 1.), 2.) oder 3.), einschließlich der jeweiligen bevorzugten

Ausführungsformen davon, ausgewählt. Dabei ist der erste Rest von R^4 und R^5 vorzugsweise Methyl oder Wasserstoff.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird einer der beiden Reste R^4 und R^5 aus der Gruppe 1) ausgewählt, einschließlich der bevorzugten Ausführungsformen aus der Gruppe 1, und der andere Rest von R^4 und R^5 ist vorzugsweise Methyl oder Wasserstoff.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird einer der beiden Reste R^4 und R^5 aus der Gruppe 2) ausgewählt, einschließlich der bevorzugten Ausführungsformen aus der Gruppe 2, und der andere Rest von R^4 und R^5 ist vorzugsweise Methyl oder Wasserstoff.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird einer der beiden Reste R^4 und R^5 aus der Gruppe 3) ausgewählt, einschließlich der bevorzugten Ausführungsformen aus der Gruppe 3, und der andere Rest von R^4 und R^5 ist vorzugsweise Methyl oder Wasserstoff.

Insgesamt stellt Q vorzugsweise einen Rest dar, der sich aus den bevorzugten Kombinationen von E, R_Q^1 , R^4 , R^5 , R_Q^2 , R_Q^3 , R_Q^4 , R_Q^5 , R_Q^6 , R_Q^7 und R_Q^8 zusammensetzt.

Die vorstehend erläuterten Ausführungsformen eines jeden Restes, einschließlich der bevorzugten Ausführungsformen, sind mit den jeweiligen Ausführungsformen der anderen Reste beliebig kombinierbar.

In der vorliegenden Erfindung besitzen die verwendeten Ausdrücke die nachstehend erläuterten Bedeutungen:

Alkyl ist eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit der jeweils angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6, noch bevorzugter 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-

Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl oder i-Butyl.

Alkylen ist eine Alkylgruppe, die wie vorstehend definiert ist, bei der ein Wasserstoffatom durch eine Bindung ersetzt ist. Insbesondere sind Methylen, Eth-1,2-ylen, Prop-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen, But-1,3-ylen, But-2,3-ylen, But-1,4-ylen, 2-Methylprop-1,3-ylen, Pent-1,2-ylen, Pent-1,3-ylen, Pent-1,4-ylen, Pent-1,5-ylen, Pent-2,3-ylen, Pent-2,4-ylen, 1-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,3-ylen, 2-Ethylprop-1,3-ylen, Hex-3,4-ylen, 3-Methylpent-2,4-ylen, Hept-3,5-ylen, 2-Ethylpent-1,3-ylen, 3-Ethylhept-3,5-ylen, etc., vorzugsweise Methylen, Eth-1,2-ylen und Prop-1,2-ylen, zu nennen

Cycloalkyl ist ein gesättigter Kohlenwasserstoffring mit 3 bis 7, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen-O-Alkyl ist eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkyletherkette, wobei sowohl der Alkylenrest als auch der Alkylrest unabhängig voneinander 1 bis 6, noch bevorzugter 1 bis 4, am meisten bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten, wobei beide Reste wie vorstehend definiert sind. die bis insgesamt 2 bis 12 Kohlenstoffatome und ein Sauerstoffatom enthält. Bevorzugte Beispiele von Alkylen-O-Alkyl beinhalten Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen, Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

Thioalkyl ist eine geradkettige oder verzweigte Alkylensulfanylkette, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome und ein Schwefelatom enthält. Vorzugsweise enthält der Alkylenrest 1 bis 4, noch bevorzugter 1 oder 2 Kohlenstoffatome, wobei Alkylen wie vorstehend definiert ist. Beispiele von Thioalkyl beinhalten Thiomethyl oder Thio-tert-butyl.

Alkenyl ist eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffkette, enthaltend mindestens eine Doppelbindung, mit 2 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise enthält Alkenyl eine oder zwei Doppelbindungen, am meisten bevorzugt eine Doppelbindung. Beispiele der Alkenylgruppen sind jene, wie sie vorstehend für Alkyl genannt werden, wobei diese Gruppen eine oder zwei Doppelbindungen enthalten, wie beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-

Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl.

Alkynyl ist eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffkette, enthaltend mindestens eine Dreifachbindung mit 2 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise enthält Alkynyl eine oder zwei Dreifachbindungen, am meisten bevorzugt eine Dreifachbindung. Beispiele der Alkynylgruppen sind jene, wie sie vorstehend für Alkyl genannt werden, wobei diese Gruppen eine oder zwei Dreifachbindungen enthalten, wie beispielsweise Ethinyl, 2-Pentynyl, 3-Pentynyl, 4-Pentynyl, 1-Methyl-3-butylnyl, 2-Methyl-3-butylnyl, 1-Methyl-2-butylnyl, 1,1-Dimethyl-2-propynyl, 1-Ethyl-2-propynyl, 2-Hexynyl, 3-Hexynyl, 4-Hexynyl, 5-Hexynyl, 1-Methyl-2-pentynyl, 1-Methyl-2-pentynyl, 1-Methyl-3-pentynyl, 1-Methyl-4-pentynyl, 2-Methyl-3-pentynyl, 2-Methyl-4-pentynyl, 3-Methyl-4-pentynyl, 4-Methyl-2-pentynyl, 1,1-Dimethyl-2-butylnyl, 1,1-Dimethyl-3-butylnyl, 1,2-Dimethyl-3-butylnyl, 2,2-Dimethyl-3-butylnyl, 1-Ethyl-2-butylnyl, 1-Ethyl-3-butylnyl, 2-Ethyl-3-butylnyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propynyl, vorzugsweise Ethinyl, 2-Propynyl, 2-Butynyl, 1-Methyl-2-propynyl oder 1-Methyl-2-butylnyl.

Heterocycloalkyl ist ein gesättigter Alkylring oder ein Alkylring, an den ein weiterer gesättigter Alkylring anelliert ist, mit vorzugsweise 3 bis 10 Ringatomen insgesamt, noch bevorzugter 3 bis 6 Ringatomen, am meisten bevorzugt 5 oder 6 Ringatomen, wobei dieser Heterocycloalkyl mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthält und 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält. Vorzugsweise enthält Heterocycloalkyl 1 oder 2 Heteroatome, die vorzugsweise aus N und/oder O werden. Beispiele einer Heterocycloalkylgruppe beinhalten beispielsweise N-Pyrrolidinylnyl, N-Piperidinylnyl, N-Hexahydroazepinylnyl, N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl,

wobei bei Heterocyclen, die Aminogruppen enthalten, wie beispielsweise N-Piperazinyl, diese Aminogruppen durch gängige Reste, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Benzyloxycarbonyl, Tosyl (p-Toluolsulfonyl), $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, $-\text{SO}_2-\text{Phenyl}$ oder $-\text{SO}_2-\text{Benzyl}$ ersetzt sein können.

Aryl ist ein aromatischer mono-, bi- oder polycyclischer Rest mit vorzugsweise 6 bis 20 Kohlenstoffatomen, noch bevorzugter 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und wird vorzugsweise ausgewählt aus Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Indenyl und Phenanthrenyl, noch bevorzugter aus Phenyl und Naphthyl, wie 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl. Am meisten bevorzugt ist Phenyl.

Alkylenaryl ist ein über C_1-C_6- , noch bevorzugter C_1-C_4 -Alkylen gebundenes, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes Aryl, wobei Alkylen und Aryl wie vorstehend definiert sind. Alkylenaryl ist insbesondere im Arylrest gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Phenethyl.

Aryloxy oder $-\text{O}-\text{Aryl}$ ist ein über Sauerstoff gebundenes Aryl, das wie vorstehend definiert ist, insbesondere $-\text{O}-\text{Phenyl}$.

Hetaryl ist ein aromatischer Ring, enthaltend wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S und vorzugsweise 1 bis 6, noch bevorzugter 1 bis 5 Kohlenstoffatome. Der aromatische Ring ist vorzugsweise 5- oder 6-gliedrig. Hetaryl umfasst außerdem die mit Aryl anellierten Derivate davon, nämlich einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 20 Kohlenstoffatomen, noch bevorzugter 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, am meisten bevorzugt Phenyl, der mit diesem aromatischen Ring, enthaltend wenigstens ein Heteroatom, anelliert ist. Hetaryl kann auch ausgewählt werden aus einem aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 20, noch bevorzugter 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, am meisten bevorzugt Phenyl, mit einer Heterocycloalkylgruppe, die daran anelliert ist. Dabei ist die Heterocycloalkylgruppe wie vorstehend definiert. Hetaryl wird vorzugsweise ausgewählt aus 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl,

Oxadiazolyl, Triazinyl, Indolyl, Benzothienyl, Naphthothienyl, Benzofuranyl, Chromenyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Benzimidazolyl und Benzoxazolyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,1,3-Benzothiadiazolyl.

Alkylenhetaryl ist ein über C_1 - C_6 -, noch bevorzugter C_1 - C_4 -Alkylen gebundenes, im Hetarylrest gegebenenfalls substituiertes Hetaryl, wobei Alkylen und Hetaryl wie hier definiert sind. Alkylenhetaryl ist vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes $-CH_2$ -2-Pyridyl, $-CH_2$ -3-Pyridyl, $-CH_2$ -4-Pyridyl, $-CH_2$ -2-Thienyl, $-CH_2$ -3-Thienyl, $-CH_2$ -2-Thiazolyl, $-CH_2$ -4-Thiazolyl, $-CH_2$ -5-Thiazolyl, $-CH_2$ - CH_2 -2-Pyridyl, $-CH_2$ - CH_2 -3-Pyridyl, $-CH_2$ - CH_2 -4-Pyridyl, $-CH_2$ - CH_2 -2-Thienyl, $-CH_2$ - CH_2 -3-Thienyl, $-CH_2$ - CH_2 -2-Thiazolyl, $-CH_2$ - CH_2 -4-Thiazolyl oder $-CH_2$ - CH_2 -5-Thiazolyl.

Ein bi- oder tricyclischer, gesättigter Kohlenwasserstoffrest ist ein Bicycloalkyl- oder Tricycloalkylrest und besitzt 5 bis 18 Kohlenstoffatome. Bei einem Bicycloalkylrest enthält das Ringsystem vorzugsweise 5 bis 12, noch bevorzugter 6 bis 10 Kohlenstoffatome, Bei einem Tricycloalkylrest enthält das Ringsystem vorzugsweise 6 bis 16, noch bevorzugter 6 bis 12 Kohlenstoffatome. Beispiele eines Bicycloalkylrestes beinhalten Indanyl, Camphyl und Norbornyl. Beispiele eines Tricycloalkylrestes beinhalten Adamantyl.

Halogen ist ein Halogenatom ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, noch bevorzugter Fluor oder Chlor.

Mit Halogen substituiertes Alkyl bezeichnet einen Alkylrest, wie vorstehend definiert, der partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B. CH_2F , CHF_2 , CH_2Cl , 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl.

Falls erwähnt, können die Reste und Gruppen vorzugsweise ein- oder mehrfach, noch bevorzugter ein-, zwei- oder dreifach, am meisten bevorzugt ein- oder zweifach substituiert sein. Der Ausdruck "jeweils gegebenenfalls substituiert" soll verdeutlichen, dass nicht nur der direkt darauf folgende Rest sondern alle in der jeweiligen Gruppe genannten Reste substituiert sein können.

Beispiele der Substituenten beinhalten: Halogen, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, NO₂, NH₂, OH, COOH, jeweils verzweigtes oder unverzweigtes, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), Aryl, -O-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-O-Aryl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NH-SO₂-C₁-C₄-Alkyl, CO-C₁₋₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes NHCO-Aryl, NHSO₂-Aryl, CONH₂, SO₂NH₂, SO₂-Aryl, SO-C₁-C₄-Alkyl, SO-Aryl, N-Pyrrolidiny, N-Piperidiny, und N-Morpholiny. Bevorzugte Substituenten sind F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂, NO₂, OH, COOH, C₁-C₄-Alkyl, Methoxy, Acetyl, NH-Acetyl und SO₂NH₂.

Optische Isomere – Diastereomere – Geometrische Isomere - Tautomere

Die Guanidinverbindungen der Formel I oder IA bzw. deren Salze können mindestens ein asymmetrisches Zentrum besitzen und können als Racemate und racemische Gemische, einzelne Enantiomere, diastereomere Gemische und einzelne Diastereomere vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfasst alle diese stereoisomeren Formen der Guanidinverbindungen der Formel I oder IA.

Die Guanidinverbindungen der Formel I oder IA können in ihre einzelnen Stereoisomere durch herkömmliche Verfahren aufgespalten werden durch z.B. fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methanol oder Ethylacetat oder einem Gemisch davon oder durch chirale Chromatographie unter Verwendung einer optisch aktiven stationären Phase. Die absolute Stereochemie kann durch Röntgenkristallographie der kristallinen Produkte oder kristallinen Zwischenprodukte ermittelt werden, die, falls notwendig, mit einem Reaktionsmittel derivatisiert werden, das ein asymmetrisches Zentrum einer bekannten absoluten Konfiguration enthält.

Alternativ kann ein beliebiges Stereoisomer eines Guanidins der Formel I oder IA erhalten werden durch stereospezifische Synthese unter Verwendung von optisch reinen Ausgangsmaterialien oder Reaktionsmitteln mit bekannter absoluter Konfiguration oder durch asymmetrische Synthesemethoden.

Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomeren- bzw. diastereomerenreinen Verbindung.

Insbesondere können die hier beschriebenen Guanidinverbindungen der Formel I oder IA auch als verschiedene Tautomere der Guanidgruppe vorliegen, wobei, wie es für den Fachmann ersichtlich ist, die Art der Tautomerie von der Natur der Reste R1, R2 und R3 abhängt. Auch andere Tautomere, wie Keto-Enol-Tautomere, können vorliegen. Alle einzelnen möglichen Tautomere sowie Gemische davon sind durch die Guanidinverbindungen der Formel I oder IA umfasst.

Salze

Der Begriff "pharmazeutisch annehmbare Salze" bezieht sich auf Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren physiologisch verträglichen Basen oder Säuren, einschließlich anorganischen oder organischen Basen und anorganischen oder organischen Säuren, hergestellt werden.

Salze, die sich aus anorganischen Basen ableiten beinhalten Aluminium, Ammonium, Calcium, Kupfer, Eisen(II), Eisen(III), Lithium, Magnesium, Mangan, Kalium, Natrium, Zink und Ähnliche. Besonders bevorzugt sind die Ammonium-, Calcium-, Lithium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze. Salze, die sich von pharmazeutisch annehmbaren organischen nicht toxischen Basen ableiten, beinhalten Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommenden substituierten Aminen, cyclischen Aminen und basischen Ionenaustauscherharzen, wie Arginin, Betain, Coffein, Cholin, N,N'-

Dibenzylethylendiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminomethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und ähnliche.

Wenn das Guanidin der vorliegenden Erfindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch annehmbaren physiologisch verträglichen Säuren, einschließlich anorganischer und organischer Säuren, hergestellt werden. Solche Säuren beinhalten unter anderem Essigsäure, Benzolsulfonsäure, Benzoesäure, Kampfersulfonsäure, Citronensäure, Ethansulfonsäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Malonsäure, Salpetersäure,

Pantothensäure, Phosphorsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Schwefelsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure und ähnliche. Besonders bevorzugt sind Citronensäure, Fumarsäure, Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure und Weinsäure.

Wenn Bezug genommen wird auf die Guanidinverbindungen der Formel I oder IA, soll dies bedeuten, dass auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon beinhaltet sind.

Verwendung, Einsatzgebiete und Wirkungen

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Guanidinverbindungen der Formel I oder IA zur Behandlung von:

- Depressionen und/oder bipolaren Störungen wie zum Beispiel dysthemische Störungen, jahreszeitlich bedingte Störungen und/oder psychotische Störungen.
- Angst und/oder stress-bedingte Störungen wie zum Beispiel generelle Angststörungen, Panikstörungen, Zwangsstörungen, posttraumatische Störungen, akute Stress-Störungen und/oder soziale Phobie
- Gedächtnisstörungen und/oder Alzheimer Krankheit
- Schizophrenie, Psychosen, psychotische Störungen und/oder psychotisch bedingte Störungen
- Cerebrovaskuläre Störungen
- Schmerz und/oder Schmerz-bedingte Störungen, Abhängigkeit und Drogen-bedingte Störungen, einschließlich Medikamenten-bedingte Störungen
- Amnesie
- Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch, einschließlich Medikamentenmißbrauch
- Störungen des circadianen Rythmus

und/oder

- Cushing Syndrom.

Der Begriff "Störung" im erfindungsgemäßen Sinne bezeichnet Anomalien, die in der Regel als krankhafte Zustände angesehen werden und sich in Form bestimmter Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu erkennen geben können. Die Behandlung kann auf einzelne Störungen sprich Anomalien bzw. krankhafte Zustände gerichtet sein, es können aber auch mehrere gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien zu Mustern, d.h. Syndromen, zusammengefasst sein, die erfindungsgemäß behandelt werden können. Dieser Zustand kann vorübergehend, fortschreitend oder dauerhaft bestehen.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden zur Behandlung oder Prävention von verschiedenen Erkrankungen, an deren Entstehung und/oder Verlauf 5-HT₅-Rezeptoren beteiligt sind, d.h. Erkrankungen, die durch eine 5-HT₅-Rezeptoraktivität moduliert werden, wie mentale Störungen. Beispiele solch mentaler Störungen sind nach dem „American Psychiatric Association DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., 1994: Aufmerksamkeitsstörungen und sozial störendes Verhalten; Lernstörungen, Delir, Demenz und amnestische und andere kognitive Störungen; Störungen im Zusammenhang mit verschiedenen Substanzen, wie zum Beispiel Störungen im Zusammenhang mit Alkoholkonsum und Alkohol-induzierte Störungen, Entzugerscheinungen; Schizophrenie und andere psychotische Störungen wie z.B. schizophrenieforme Störung, schizoaffektive Störung, und wahnhaftige Störung; Substanz-induzierte Psychosen; paranoide Störungen; Neuroleptika-induzierte Störungen; affektive Störungen, wie zum Beispiel depressive Störungen (Major Depression, dysthemische Störung, jahreszeitlich bedingte Störung, nicht näher bezeichnete depressive Störung), bipolare Störungen (bipolar I Störung, bipolar II Störung, zylothyme Störung, nicht näher bezeichnete bipolare Störung, Substanz (Amphetamin oder amphetaminähnliche Substanzen) induzierte affektive Störung, nicht näher bezeichnete affektive Störung); Störungen im Zusammenhang mit Stress, wie zum Beispiel akute Belastungsstörung; Angststörungen, wie zum Beispiel Panikstörungen ohne Agoraphobie, Panikstörung mit Agoraphobie, Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte, spezifische Phobie, soziale Phobie, Zwangsstörung, posttraumatische Belastungsstörung, akute Belastungsstörung, generalisierte Angststörung, substanzinduzierte Angststörung; somatoforme Störungen wie zum Beispiel Somatisierungsstörung, nicht näher bezeichnete somatoforme Störung, Konversionsstörung, Schmerzstörung; Eßstörungen; Schlafstörungen wie zum Beispiel

primäre Schlafstörungen (Dyssomnie, Parasomnie), Schlafstörungen im Zusammenhang mit einer anderen mentalen Störung.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere auch die Verwendung der Guanidinverbindungen I und IA für die Behandlung neuropathologischer, neuropsychiatrischer und neurodegenerativer Störungen.

Unter neuropathologischen Störungen versteht man Störungen, die von neurologischen Defiziten begleitet sind, d. h. einen durch neurologische Ausfallerscheinungen gekennzeichneten Zustand.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Behandlung neurodegenerativer und/oder neuropsychiatrischer Störungen. Diese Störungen treten insbesondere bei neuropathologischen, in der Regel Gehirnschädigungen verursachenden Krankheitsbildern auf, beispielsweise cerebraler Ischämie, Schlaganfall, Epilepsie und Anfällen im allgemeinen, chronischer Schizophrenie, anderen psychotischen Erkrankungen, Depression, Angstzuständen, bipolaren Störungen, Demenz, insbesondere Alzheimer Demenz, demyelinisierenden Erkrankungen, insbesondere Multipler Sklerose, Gehirntumore und generelle Entzündungsprozesse. Eine weitere neuropathologische Störung ist Migräne, sowie die damit zusammenhängenden Anzeichen, Symptome und Fehlfunktionen.

Gemäß eines weiteren Aspekts der vorliegenden Erfindung werden neuropathologische Störungen behandelt, die mit einer glialen Reaktion einhergehen. Die erfindungsgemäße Verwendung betrifft insbesondere die Modulation einer glialen Reaktion. Eine vorteilhafte Wirkung der Bindungspartner zeigt sich bei der präventiven oder akuten Behandlung neurologischer Defizite, die an Patienten beobachtet werden, die unter psychiatrischen Erkrankungen leiden, wie Epilepsie, Psychose, z.B. Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstyp oder Begleitpsychosen organischer bzw. exogener Ursache, z.B. nach Trauma, vor allem Hirnläsionen und diffusen Hirnschädigungen, bei Stoffwechselstörungen, Infektionen, und Endokrinopathien; endogene Psychosen, wie Schizophrenie sowie schizotype und wahnhaftige Störungen; affektive Störungen, wie Depression, Manie bzw. manisch-depressive Zustände; sowie Mischformen der zuvor geschilderten Psychosen; seniler Demenz und seniler Demenz vom Alzheimer Typ, sowie bei der Behandlung oder Prävention von Demyelinisationsvorgängen.

Wirksam sind die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen insbesondere im Hinblick auf die Behandlung ischämischer Schäden, z.B. infolge von Hirn- und Rückenmarkstrauma sowie Gefäßverschuß oder Herzversagen. Zu nennen ist hier vor allem der Schlaganfall (Synonym: Apoplexia cerebri, cerebraler oder apoplektischer Insult, Gehirnschlag). Erfindungsgemäß behandelbar sind transitorisch-ischämische Attacken, reversible ischämische neurologische Defizite, prolongierte reversible ischämische neurologische Defizite, partiell reversible ischämische neurologische Symptomatiken und auch persistierende komplette Hirninfarkte. Besonders vorteilhaft ist erfindungsgemäß die Behandlung akuter Formen.

Den erfindungsgemäß bevorzugt behandelten Formen neuropathologischer Störungen liegen eine oder mehrere der nachfolgend aufgezählten Veränderungen von Nervengeweben zugrunde: Degeneration oder Absterben von Neuronen, insbesondere der Ganglienzellen, z.B. Tigrolyse, Kernmembranunschärfe, Zellschrumpfung, Zytoplasmavakuolisierung und -inkrustation, Parenchymnekrosen des Gehirns, Hirnödeme, durch Sauerstoffmangel verursachte Veränderungen von Neuronen, Atrophie, morphologische Veränderungen, wie Demyelinisierungen, insbesondere ein Markscheidenzerfall, perivaskuläre Infiltrate, gliöse Proliferation und/oder Glianarben; Degeneration der Substantia nigra.

Die erfindungsgemäß zu behandelnde Indikation ist häufig gekennzeichnet durch eine progressive Entwicklung, d.h. die vorstehend beschriebenen Zustände verändern sich im Laufe der Zeit, in der Regel nimmt der Schweregrad zu und gegebenenfalls können Zustände ineinander übergehen oder weitere Zustände zu bereits bestehenden Zuständen hinzutreten. Durch die erfindungsgemäße Behandlung neuropathologischer, neuropsychiatrischer oder neurodegenerativer Störungen bzw. den ihr zugrunde liegenden Zuständen lassen sich eine Reihe weiterer Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit diesen Störungen zusammenhängen, d.h. insbesondere die oben beschriebenen Erkrankungszustände begleiten. Hierzu gehören beispielsweise Schocklunge; Hirnnervenausfälle, z.B. retrobulbäre Neuritis, Augenmuskellähmungen, skandierende Sprache, spastische Lähmungen, Kleinhirnsymptome, Sensibilitäts-, Blasen- und Mastdarmstörungen, Euphorie, Demenz; Hypo- und Akinese, fehlende Mitbewegung, kleinschrittiger Gang, Beugehaltung von Rumpf und Gliedern, Pro-, Retro- und Lateropulsion, Tremor, Mimikarmut, monotone Sprache, Depressionen, Apathie, labile oder starre Affektivität, erschwerte Spontaneität

und Entschlußkraft, verlangsamtes Denken, verarmte Assoziationsfähigkeit; Muskelatrophie.

Eine Behandlung im erfindungsgemäßen Sinne umfasst nicht nur die Behandlung akuter oder chronischer Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen sondern auch eine vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) insbesondere als Rezidiv- oder Phasen-Prophylaxe. Die Behandlung kann symptomatisch, beispielsweise als Symptomsuppression ausgerichtet sein. Sie kann kurzzeitig erfolgen, mittelfristig ausgerichtet sein, oder es kann sich auch um eine Langzeitbehandlung, beispielsweise im Rahmen einer Erhaltungstherapie, handeln.

Der Begriff "Bindungspartner für 5-HT₅-Rezeptoren" beschreibt Substanzen, welche an 5-HT₅-Rezeptoren binden und daher auch als 5-HT₅-Rezeptorliganden bezeichnet werden können.

Unter Bindung versteht man jede molekulare Wechselwirkung zwischen dem Bindungspartner und dem Rezeptor, insbesondere unter physiologischen Bedingungen. Dies sind in der Regel klassische Wechselwirkungen, zu denen elektrostatische Anziehung, Wasserstoffbrücken-Bindung, hydrophobe Bindungen, van-der-Waals-Kräfte oder metallkomplexartige koordinative Bindungen gehören. Zusätzlich zu den vorstehend genannten, reversiblen molekularen Wechselwirkungen können auch irreversible Wechselwirkungen zwischen Bindungspartner und Rezeptor in Betracht kommen, wie z.B. kovalente Bindungen.

Erfindungsgemäße Guanidinverbindungen können die Bindung von Vergleichsbindungspartnern, wie 5-HT (5-Hydroxytryptamin) oder 5-CT (5-Carboxamidotryptamin), an 5-HT₅-Rezeptoren kompetitiv hemmen. Unter kompetitiver Hemmung versteht man, dass die erfindungsgemäße Guanidinverbindungen mit einem Vergleichsbindungspartner, im vorliegenden Fall Z.B. 5-HT oder 5-CT, um die Bindung an den Rezeptor konkurrieren.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform hemmen erfindungsgemäße Guanidinverbindungen die Bindung von Vergleichsbindungspartnern, wie 5-HT (5-Hydroxytryptamin) oder 5-CT (5-Carboxamidotryptamin), an 5-HT₅-Rezeptoren nicht-kompetitiv. Unter nicht-kompetitiver Hemmung versteht man, dass erfindungsgemäße Guanidinverbindungen über ihre Bindung an den Rezeptor die Bindung eines

Vergleichsbindungspartner, im vorliegenden Fall z.B. 5-HT oder 5-CT, modulieren, insbesondere dessen Bindungsaffinität verringern.

Zumindest für den Fall der kompetitiven Hemmung, also der reversiblen Bindung, gilt der Grundsatz, dass die Verdrängung eines Bindungspartners durch einen anderen mit abnehmender Bindungsaffinität des einen bzw. zunehmender Bindungsaffinität des anderen im Hinblick auf den Rezeptor zunimmt. Zweckmäßigerweise besitzen daher erfindungsgemäße Guanidinverbindungen eine hohe Bindungsaffinität für 5-HT₅-Rezeptoren. Eine derartige Bindungsaffinität gestattet einerseits eine wirksame Verdrängung natürlich vorkommender Bindungspartner für 5-HT₅-Rezeptoren, wie beispielsweise Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) selbst, wobei die erforderliche Konzentration an erfindungsgemäßer Guanidinverbindung zur Bindung einer bestimmten Menge dieses Bindungspartners an 5-HT₅-Rezeptoren mit zunehmender Bindungsaffinität abnimmt. Im Hinblick auf die medizinische Anwendung werden daher Guanidinverbindungen bevorzugt, deren Bindungsaffinität so groß ist, dass diese als Wirkstoff im Rahmen einer wirksamen medizinischen Behandlung in vertretbaren Mengen verabreicht werden können.

Eine Möglichkeit, die Bindungsaffinität auszudrücken, bieten die oben angesprochenen Kompetitionsexperimente, mit denen man in-vitro diejenige Konzentration an erfindungsgemäßer Guanidinverbindung ermittelt, die einen anderen Vergleichsbindungspartner zu 50% von der Rezeptorbindungsstelle verdrängt (IC₅₀-Werte). So lässt sich auch die kompetitive Hemmung der Bindung von 5-CT an 5-HT₅-Rezeptoren dahingehend auswerten, dass bevorzugte erfindungsgemäße Guanidinverbindungen halbmaximale Hemmkonstanten IC₅₀ von weniger als 10⁻⁵ M, vorzugsweise von weniger als 10⁻⁶ M und insbesondere von weniger als 10⁻⁷ M aufweisen. Die Bindungsaffinität erfindungsgemäßer Guanidinverbindungen kann auch über die Hemmkonstante K_i ausgedrückt werden, die man im allgemeinen ebenfalls mit Kompetitionsexperimenten in-vitro bestimmt. Für die Bindung an 5-HT₅-Rezeptoren weisen erfindungsgemäße Guanidinverbindungen vorzugsweise K_i-Werte von weniger als 10⁻⁶ M, vorteilhafterweise von weniger als 10⁻⁷ M und insbesondere bevorzugt von weniger als 10⁻⁸ M auf.

Brauchbare Bindungspartner können mit einer geringeren, einer im wesentlichen gleichen, oder einer höheren Affinität an 5-HT₅ binden als an einen bestimmten, von 5-HT₅ verschiedenen Rezeptor. So gehören zu Bindungspartnern für 5-HT₅-Rezeptoren

im Hinblick auf die erfindungsgemäße Verwendung insbesondere diejenigen, deren Bindungsaffinität zu 5-HT₅-Rezeptoren verglichen mit der Affinität zu 5-HT-Rezeptoren so hoch ist, dass sie für die erfindungsgemäße Verwendung in vorteilhafter Weise geeignet sind. Dies setzt nicht notwendigerweise eine vergleichsweise selektivere Bindung an 5-HT₅-Rezeptoren voraus, wenngleich selektive Bindungspartner für 5-HT₅-Rezeptoren eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind.

Beispielsweise kann man Bindungspartner verwenden, die hochaffin sowohl zu 5-HT₅ als auch zu anderen 5-HT-Rezeptoren sind. Hochaffin bedeutet in diesem Zusammenhang K_i -Werte in der Regel im Bereich von $1 \cdot 10^{-10}$ M bis $1 \cdot 10^{-6}$ M. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besitzen Guanidinverbindungen im hochaffinen Bereich zu 5-HT-Rezeptoren ein Bindungsprofil, dass durch eine Bindungsaffinität zu 5-HT₅ gekennzeichnet ist, die im Vergleich zu anderen Bindungsaffinitäten dieses Bereichs im wesentlichen gleich oder nur wenig geringer ist. Faktoren von 10 oder weniger können von Vorteil sein.

Erfindungsgemäße Guanidinverbindungen besitzen Bindungsaffinitäten für 5-HT₅-Rezeptoren, die größer sind als für einen oder mehrere von 5-HT₅ verschiedene 5-HT-Rezeptoren, also insbesondere den obengenannten 5-HT-Rezeptorklassen 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ und 5-HT₇ zuzuordnenden Rezeptoren. Ist die Bindungsaffinität für 5-HT₅-Rezeptoren eines Bindungspartners größer als die eines von 5-HT₅ verschiedenen 5-HT-Rezeptors, so spricht man von einer in Bezug auf den von 5-HT₅ verschiedenen 5-HT-Rezeptor selektiven Bindung dieser Bindungspartner an 5-HT₅-Rezeptoren. Besondere Bindungspartner sind diejenigen, deren Bindungsaffinität für 5-HT₅-Rezeptoren größer ist als für wenigstens einen 5-HT-Rezeptor.

Guanidinverbindungen, deren Bindungsaffinität für 5-HT₅-Rezeptoren größer ist als für sämtliche von 5-HT₅ verschiedene 5-HT-Rezeptoren, stellen eine weitere besondere Klasse erfindungsgemäßer Guanidinverbindungen dar.

Unter Selektivität versteht man die Eigenschaft eines Bindungspartners, vorzugsweise an 5-HT₅-Rezeptoren zu binden. Für die vorstehend geschilderte Selektivität ist maßgebend, dass sich die Bindungsaffinitäten für 5-HT₅-Rezeptoren einerseits und für einen oder mehrere von 5-HT₅ verschiedene 5-HT-Rezeptoren andererseits hinreichend unterscheiden. Bevorzugt sind Affinitätsunterschiede, wonach Bindungsaffinitäts-Verhältnisse von wenigstens 2, vorteilhafter von wenigstens 5, besonders vorteilhaft von

wenigstens 10, vorzugsweise von wenigstens 20, besonders bevorzugt von wenigstens 50 und insbesondere von wenigstens 100 vorliegen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform binden erfindungsgemäße Guanidinverbindungen in Bezug auf einen oder mehrere von 5-HT5 verschiedene 5-HT-Rezeptoren selektiv an 5-HT5-Rezeptoren mit den oben beschriebenen vorteilhaften Bindungsaffinitäten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform binden erfindungsgemäße Guanidinverbindungen in Bezug auf alle von 5-HT5 verschiedenen 5-HT-Rezeptoren selektiv an 5-HT5-Rezeptoren mit den oben beschriebenen vorteilhaften Bindungsaffinitäten.

Besonders vorteilhaft sind Guanidinverbindungen, die mit den vorstehend beschriebenen Affinitäten und Selektivitäten an 5-HT5-Rezeptoren binden, die von Gliazellen und insbesondere von Astrocyten exprimiert werden. Erfindungsgemäß ist die humane Rezeptorvariante ein bevorzugtes Target für die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen.

Die Bindung erfindungsgemäßer Guanidinverbindungen an 5-HT5-Rezeptoren ist an eine Effektorfunktion gekoppelt. Bindungspartner können agonistisch oder antagonistisch sowie teilagonistisch und/oder teilantagonistisch wirken. Als Agonisten werden erfindungsgemäß Verbindungen bezeichnet, die ganz oder teilweise die Aktivität von 5-HT an 5-HT5-Rezeptoren nachahmen. Als Antagonisten werden erfindungsgemäße Guanidinverbindungen bezeichnet, welche die agonistische Aktivität von 5-HT an 5-HT5-Rezeptoren blockieren können.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Guanidinverbindungen eingesetzt, deren Bindung zumindest an 5-HT5-Rezeptoren h5-HT5-transfizierter CHO- oder HEK 293- oder SHSY-5Y-Zellen eine Veränderung der Agonist-induzierten Stimulierung der GTP-Bindung an membrangebundene G-Proteine, eine Veränderung intrazellulärer Calcium-Spiegel, eine Veränderung der Agonist-induzierten Induktion der Phospholipase C-Aktivität und/oder eine Veränderung der cAMP-Produktion bewirkt. Was die Veränderung intrazellulärer Calcium-Spiegel angeht,

so stellt die Verwendung von Guanidinverbindungen, die eine Erhöhung intrazellulärer Calcium-Spiegel bewirken, eine besondere Ausführungsform der Erfindung dar. Zu dieser Ausführungsform gehören auch Guanidinverbindungen, die in bekannten Tiermodellen für neurodegenerative und neuropsychiatrische Vorgänge wirksam sind.

Bevorzugt sind Guanidinverbindungen, die auch in Bezug auf ihre Effektorfunktion im oben beschriebenen Sinn selektiv für 5-HT₅-Rezeptoren sind.

Darreichungsformen und Formulierung

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen als Wirkstoffe für therapeutische Zwecke brauchbar. Dabei werden die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen vorzugsweise vor der Verabreichung in eine geeignete Darreichungsform gebracht. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Zusammensetzungen, insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen, die wenigstens eine erfindungsgemäße Guanidinverbindung und sowie einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

Pharmazeutisch annehmbar sind die im Bereich der Pharmazie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Träger oder Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z.B. DAB (Deutsches Arzneimittelbuch), Ph. Eur. (Pharmacopoeia Europaea), BP (Baccalaureus Pharmaciae), NF (National Formulary), USP (United States Pharmacopoeia)) gelisteten, und auch andere Träger, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

Geeignete Träger und Hilfsstoffe können sein: Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel, Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzien; Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel;

Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie es beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

Beispiele geeigneter Träger und Verdünnungsmittel beinhalten Lactose, Dextrose, Sucrose, Sorbitol, Mannitol, Stärken, Gum Acacia, Calciumphosphat, Alginate, Tragant, Gelatine, Calciumsilicat, microkristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Wassersirup, Methylcellulose, Methyl- and Propylhydroxybenzoate, Talkum, Magnesiumstearat and Mineralöl.

Die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen können formuliert werden, um eine sofortige oder eine verzögerte Freigabe des Wirkstoffes an den Patienten zu gewährleisten.

Beispiele geeigneter pharmazeutischer Zusammensetzungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser- Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte

Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung der erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können beispielsweise auf üblichem Wege verabreicht werden.

Bei der Herstellung erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in diesem Fall auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Die Zumischung weiterer Hilfsstoffe erfolgt erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise. Es

können Formgebungsschritte, gegebenenfalls in Verbindung mit Mischvorgängen, durchgeführt werden, z.B. eine Granulierung, Komprimierung und ähnliches.

Die erfindungsgemäße Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, und auch einem Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge wenigstens einer Guanidinverbindung der Formel I oder IA, in der Regel der pharmazeutischen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht.

Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres.

Die Guanidinverbindung der Formel I oder IA oder die entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung können oral, rektal, topisch, parenteral, einschließlich subkutan, intravenös und intramuskulär, okular, pulmonar oder nasal verabreicht werden. Bevorzugt ist eine orale Verabreichung.

Eine wirksame Dosierung des Wirkstoffes kann von der Art der Guanidinverbindung, der Verabreichungsart, der zu behandelnden Erkrankung und der Schwere der zu behandelnden Erkrankung abhängig sein. Eine derartige wirksame Dosierung des Wirkstoffes kann von dem Fachmann auf dem Gebiet ohne Schwierigkeiten ermittelt werden.

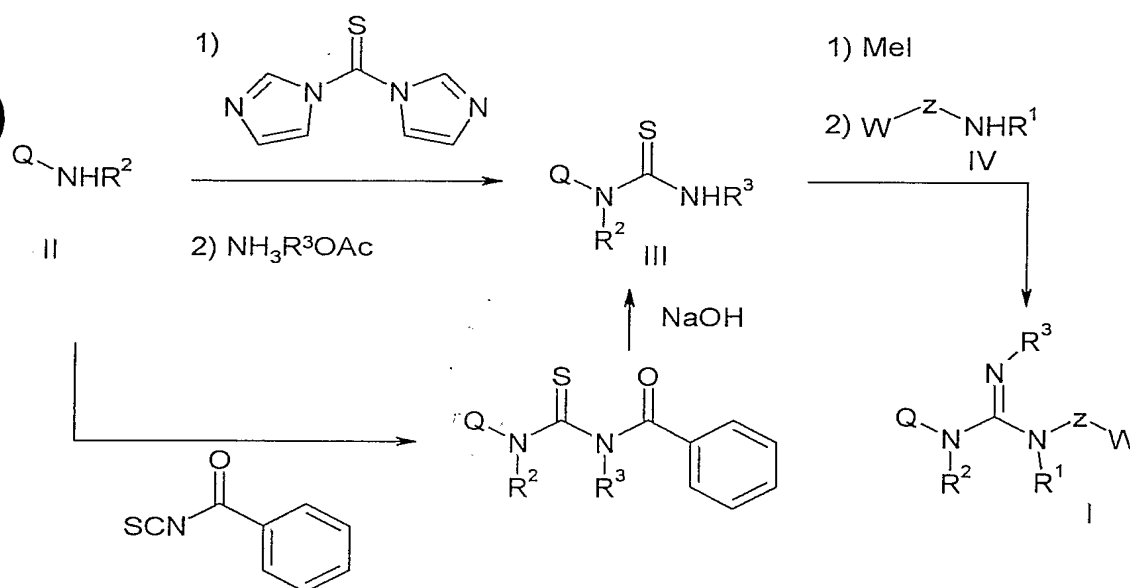
Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 100 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Herstellung der Guanidinverbindungen

Die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen lassen sich analog zu literaturbekannten Methoden herstellen, wie sie dem Fachmann bekannt sind. So ist die Synthese von Guanidinen allgemein beschrieben in J. Org. Chem. 1997, 9, 1053; Tetrahedron 1999, 55 (10), 713; Tetrahedron Letters 1999, 40, 53; J. Org. Chem. 2000, 65, 8080 und den dort

angegebenen Literaturstellen. Die Synthese der erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen kann gemäß Schemata 1 oder 2 unter üblichen Reaktionsbedingungen erfolgen, wie sie beispielsweise bei Journal of Medicinal Chemistry 1997, 40, S. 2462-2465, Journal of Medicinal Chemistry 1999, 42, S. 2920-2926, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2001, 11, S. 523-528, Journal of Medicinal Chemistry 2000, 43, S. 3315-3321, Journal of Organic Chemistry 1991, 56, S. 2139-2143 oder Bioorganic and Medicinal Chemistry 2003, 11, 1319-1341 beschrieben werden.

Schema 1:

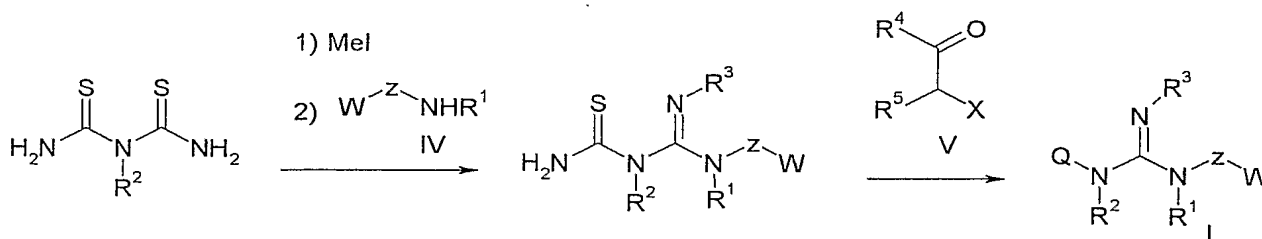


Heteroarylamine **II** sind kommerziell erhältlich oder nach literaturbekannten Methoden (z. B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band E8b und E8c, Stuttgart, 1994; M.B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, New York, 2001) herstellbar. Die nach dem in Schema 1 abgebildeten Syntheseweg verwendeten Amine **IV** sind ebenfalls kommerziell erhältlich oder beispielsweise nach bekannten Vorschriften (z. B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band XI/1, Stuttgart, 1957) herstellbar.

Für den Fall, dass es sich bei dem Rest Q um einen substituierten Thiazol-Rest handelt, können die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen der allgemeinen Formel **I** in einem der letzten Schritte gemäß Schema 2 aufgebaut werden. Dazu setzt man kommerziell erhältliche oder nach der Literatur herstellbare (z. B. Houben-Weyl,

Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band VII/2c/, Stuttgart, 1977) α -Haloketone V ein.

Schema 2:



Die Verwendung des Zwischenprodukts IVA zur Herstellung der erfindungsgemäßen Guanidine erfolgt nach dem Fachmann geläufigen Methoden, wie sie beispielsweise in den oben angegebenen Literaturstellen beschrieben sind.

Die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen können genauso wie die gegebenenfalls anfallenden Zwischenprodukte auf herkömmliche Art und Weise gewonnen sowie erforderlichenfalls aufgereinigt werden, beispielsweise durch Umkristallisieren aus üblichen organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise einem kurzkettigen Alkohol wie Ethanol, oder mit Hilfe chromatographischer Techniken.

Je nach Einsatzstoffen fallen die erfindungsgemäßen Guanidinverbindungen der Formel in freier Form oder bereits als Säureadditionssalze an. Sowohl die Verbindungen in freier Form als auch verfahrensgemäß resultierende Salze dieser Verbindungen können in an sich bekannter Weise in gewünschte Säureadditionssalze bzw. in die freie Form überführt werden.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung ohne sie einzuschränken. Es ist zu beachten, dass Bezeichnung und formelmäßige Darstellung von Salzen mit protoniertem Stickstoff lediglich eine von mehreren allesamt erfassten Möglichkeiten hinsichtlich der Ladungsverteilung wiedergibt. Dies gilt auch für tautomere Formen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1: *N*-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin

- 1.1. N-1,3-Thiazol-2-yl-1H-imidazole-1-carbothioamid
35 g (349.5 mmol) 2-Aminothiazol und 62.3g (349.5 mmol) Thiocarbonyldiimidazol in 1300 ml Acetonitril wurden insgesamt 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Filtration des gebildeten Niederschlages und Trocknen ergab 65.5g leicht gelbliche Festkörper.
- 1.2. N-1,3-Thiazol-2-yl-thioharnstoff
Eine Mischung aus 65 g (309.1 mmol) N-1,3-Thiazol-2-yl-1H-imidazole-1-carbothioamid und 260 g Ammoniumacetat in 400 ml Ethanol wurde 1.5 Stunden auf 83°C erwärmt, nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Wasser versetzt. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ und Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ wurden 59.6g des Zielprodukts erhalten.
- 1.3. N-(2-Methoxybenzyl)-N'-1,3-thiazol-2-ylguanidin
400 mg (2.51 mmol) N-1,3-Thiazol-2-yl-thioharnstoff wurden in 20 ml Methanol suspendiert und mit 392 mg (2.76 mmol) Methyljodid versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch 4 Stunden unter Rückfluss. Nach destillativem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der so erhaltene Rückstand in 20 ml Ethanol aufgenommen, mit 1.72 g (12.6 mmol) 2-Methoxybenzylamin versetzt und 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Den Rückstand trennte man mittels präparativer HPLC (Säule RP-18, Fließmittel Wasser/Acetonitril/0.1% Essigsäure) auf und man isolierte 380 mg N-(2-Methoxybenzyl)-N'-1,3-thiazol-2-ylguanidin.
ESI-MS [M+H⁺] = 263.15

Beispiel 2: N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-N'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

- 2.1 N-[(4-Phenyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]carbonothioyl}benzamid
3.10 g 2-Amino-4-phenylthiazol (176 mmol) und 3.00 g Benzoylisothiocyanat wurden in 50 ml Aceton 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei sich ein gelber Feststoff bildete. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 30 Minuten bei 5 °C gerührt, der Feststoff abgesaugt und mehrmals mit n-Pentan nachgewaschen. Nach dem Trocknen erhielt man 4.20 g der Zielstruktur als amorphen gelben Feststoff.
ESI-MS [M+H⁺] = 340.05

2.2 *N*-(4-Phenyl-1,3-thiazol-2-yl)thioharnstoff

4.20 g *N*-{[(4-Phenyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]carbonothioyl}benzamid (339 mmol) wurden in 40 ml Methanol suspendiert, in wässriger Natronlauge gelöst (550 mg NaOH gelöst in 3 ml H₂O) und 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft, der erhaltene Rückstand mit Wasser verrührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Nach Trocknen wurden 2.90 g eines leicht gelben Feststoffes erhalten.

ESI-MS [M+H⁺] = 236.05

2.3 Methyl *N'*-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)imidothiocarbamat Hydroiodid

2.54 g *N*-(4-Phenyl-1,3-thiazol-2-yl)thioharnstoff (235 mmol) in 50ml Methanol wurden mit 2.24 g Methyljodid versetzt und 3 Stunden lang unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, der erhaltene Rückstand mit *n*-Pentan verrührt und getrocknet. Man erhielt 3.90 g Produkt als gelben Feststoff, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurden.

ESI-MS [M+H⁺] = 250.15

2.4 *N*-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

3.00 g Methyl-*N'*-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)imidothiocarbamat Hydroiodid (377 mmol) und 3.60 g 2,6-Dimethoxybenzylamin (167 mmol) wurden in 30 ml *n*-Propanol gelöst und 2 Stunden bei 95°C in der Mikrowelle (Einstrahlung: 300Watt) erhitzt. Die Mischung wurde anschließend eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, jeweils mit H₂O, 5 % NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/Methanol 96:4) wurde der so erhaltene Feststoff aus Methanol umkristallisiert, und man erhielt 1.25 g eines weißen amorphen Feststoffes.

ESI-MS [M+H⁺] = 369.15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.90 (s, 6H), 4.45 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.78 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

Beispiel 3: *N*-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)-guanidin

3.1 *N*-{[(2,6-Dimethoxybenzyl)amino](imino)methyl}thioharnstoff

2.00 g (14.8 mmol) Dicarbonodithioimidic diamid wurden in 25 ml Methanol vorgelegt und man gab 2.10 g (14.8 mmol) Methyljodid bei Zimmertemperatur hinzu. Nachdem 3 Stunden unter Rückfluss gerührt wurde engte man die Lösung ein, verdünnte mit 25 ml Ethanol und gab 2.47 g (14.8 mmol) 2,6-Dimethoxybenzylamin hinzu. Es wurde 2 Stunden unter Rückfluss und anschließend 30 Minuten bei 5°C gerührt. Den ausgefallenen Niederschlag filtrierte man ab, und erhielt 970 mg *N*-[[[(2,6-dimethoxybenzyl)amino](imino)methyl]thioharnstoff, welcher hinreichend rein für die weitere Umsetzung war.
ESI-MS $[M+H^+] = 268.3$

- 3.2 *N*-(2,6-Dimethoxy-benzyl)-*N'*-(4-ethyl-thiazol-2-yl)-guanidin
200 mg (0.75 mmol) *N*-[[[(2,6-dimethoxybenzyl)amino](imino)methyl]thioharnstoff, 130mg (0.77 mmol) 1-Brom-2-butanon und 104 mg (0.80 mmol) Diisopropylethylamin wurden in 10 ml Dioxan suspendiert und 2 Stunden bei 100°C gerührt. Nach Einengen des Reaktionsgemisches verdünnte man mit Dichlormethan, wusch mit wässriger Natriumchlorid-Lösung und trocknete die organische Phase mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde ein öliges Rückstand erhalten, den man an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol reinigte. Das so erhältliche Rohprodukt wurde aus *n*-Pentan ausgefällt und man erhielt 100 mg *N*-(2,6-Dimethoxy-benzyl)-*N'*-(4-ethyl-thiazol-2-yl)-guanidin.
ESI-MS $[M+H^+] = 269.05$

Die Herstellung der Endprodukte der Formel I bzw. IA

Die Verbindungen 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 17, 18, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 92 und 93 wurden durch Umsetzung geeigneter Ausgangsmaterialien der Formeln II und IV analog zu Beispiel 1 und 2, die Verbindungen 19, 21, 25, 31-104 durch Umsetzung geeigneter Ausgangsmaterialien der Formeln IV und V analog zu Beispiel 3 hergestellt:

Beispiel 4:

N-(2,5-Dimethylbenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 261.25$

Beispiel 5:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 293.25$

Beispiel 6:

N-(2-Chloro-6-methoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 297.05$

Beispiel 7:

N-(2-Chlorobenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 267.05$

Beispiel 8:

N-(2-Ethoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 277.05$

Beispiel 9:

N-(2-Fluoro-6-methoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 281.05$

Beispiel 10:

N-(2-Hydroxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 249.1$

Beispiel 11:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 277.05$

Beispiel 12:

N-(2-Methylbenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 247.05$

Beispiel 13

N-(3-Chlorobenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 267.0$

Beispiel 14:

N-(3-Methoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 263.1$

Beispiel 15:

N-(4-Methoxybenzyl)-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 263.05$

Beispiel 16:

N-[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidine hydrochlorid

ESI-MS $[M+H^+] = 277.1$

Beispiel 17:

N-[2-(Benzyloxy)benzyl]-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 339.05$

Beispiel 18:

N-1,3-Thiazol-2-yl-*N'*-[2-(trifluoromethyl)benzyl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 301.0$

Beispiel 19:

N-{4-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 505.15$

Beispiel 20:

N-[Imino(1,3-thiazol-2-ylamino)methyl]-2-methoxybenzamid

ESI-MS $[M+H^+] = 277.05$

Beispiel 21:

N-[4-(2,5-Dichlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 437.15/439.15$

Beispiel 22:

N-[3-(3-[[Imino(1,3-thiazol-2-ylamino)methyl]amino}propoxy)phenyl]acetamid

ESI-MS $[M+H^+] = 334,1$

Beispiel 23:

N-[3-(3-Acetylphenoxy)propyl]-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 319,1$

Beispiel 24:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-methyl-*N''*-1,3-thiazol-2-ylguanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 277,0$

Beispiel 25:

N-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 427,15$

Beispiel 26:

N-Ethyl-*N'*-(2-methoxybenzyl)-*N''*-1,3-thiazol-2-ylguanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 291,0$

Beispiel 27:

N-1,3-Benzothiazol-2-yl-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 343,1$

Beispiel 28:

N-1,3-Benzothiazol-2-yl-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 313,0$

Beispiel 29:

N-[2-(2-Chlorophenoxy)ethyl]-*N'*-1,3-thiazol-2-ylguanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 297,0$

Beispiel 30:

N-(2-Methoxy-benzyl)-*N'*-thiophen-3-yl-guanidine acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 262.25$

Beispiel 31:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 339,05$

Beispiel 32:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 307,25$

Beispiel 33:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-[4-(2-naphthyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 389,05$

Beispiel 34:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(2-naphthyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 419,15$

Beispiel 35:

N-[4-(4-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 373,05$

Beispiel 36:

N-(4-Tert-butyl-1,3-thiazol-2-yl)-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 349,15$

Beispiel 37:

N-(4-Tert-butyl-1,3-thiazol-2-yl)-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 319.15$

Beispiel 38:

N-[4-(4-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 403,25$

Beispiel 39:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 277,05$

Beispiel 40:

N-(4,5-Dimethyl-1,3-thiazol-2-yl)-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 291,15$

Beispiel 41:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-(4-pyridin-2-yl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 340,15$

Beispiel 42:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(4-pyridin-2-yl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] =$

Beispiel 43:

N-[4-(2-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin (2*E*)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 373,05$

Beispiel 44:

N-[4-(2-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 403,05$

Beispiel 45:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(4-pyridin-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 370,0$

Beispiel 46:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-(4-pyridin-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3.85 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25-7.80 (m, 6H), 8.55 (m, 2H).

Beispiel 47:

Methyl- [2-({imino[(2-methoxybenzyl)amino]methyl}amino)-1,3-thiazol-4-yl]acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 440,25$

Beispiel 48:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-(4-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 340,15$

Beispiel 49:

Methyl-(2-{{{(2,6-dimethoxybenzyl)amino}(imino)methyl}amino}-1,3-thiazol-4-yl)acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 365,15$

Beispiel 50:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(4-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 370,25$

Beispiel 51:

2-(2-{{{(2,6-Dimethoxybenzyl)amino}(imino)methyl}amino}-1,3-thiazol-4-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)acetamide (2E)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 440,25$

Beispiel 52:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin (2E)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 331,05$

Beispiel 53:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 361,05$

Beispiel 54:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin (2E)-but-2-enedioat

ESI-MS $[M+H^+] = 277,25$

Beispiel 55:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 307,25$

Beispiel 56:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(4-fluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 387,15$

Beispiel 57:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 383,15$

Beispiel 58:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 399,15$

Beispiel 59:

N-(2-Fluoro-6-methoxybenzyl)-*N'*-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 357,05$

Beispiel 60:

N-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 394,05$

Beispiel 61:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(3-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 399,15$

Beispiel 62:

N-{4-[4-(Diethylamino)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 440,2$

Beispiel 63:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 438,3$

Beispiel 64:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 453,05$

Beispiel 65:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(4-morpholin-4-ylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 454,15$

Beispiel 66:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 369,15$

Beispiel 67:

N-[4-(1-Benzofuran-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 409,05$

Beispiel 68:

N-[4-(3,5-Difluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 3.83 (s, 6H), 4.53 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.34 (s breit, 2H), 9.50 (s breit, 1H), 11.90 (s breit, 1H).

Beispiel 69:

N-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 413,05$

Beispiel 70:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(2-fluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 387,15$

Beispiel 71:

N-[4-(2-[[[(2,6-Dimethoxybenzyl)amino](imino)methyl]amino]-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]methanesulfonamid hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 462,15$

Beispiel 72:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(3-thienyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 375,05$

Beispiel 73:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(3-fluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 387,15$

Beispiel 74:

N-(4-Biphenyl-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 445,15$

Beispiel 75:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(2-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 399,15$

Beispiel 76:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(diphenylmethyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 459,25$

Beispiel 77:

N-[4-(5-Chloro-2-thienyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 409,05$

Beispiel 78:

N-[4-(1-Benzothien-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 425,05$

Beispiel 79:

N-[4-(2-[[[(2,6-Dimethoxybenzyl)amino](imino)methyl]amino]-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]acetamide acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 462,15$

Beispiel 80:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-8H-indeno[1,2-d][1,3]thiazol-2-ylguanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 381,15$

Beispiel 81:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(5-methyl-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 375,05$

Beispiel 82:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-{4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 447,05$

Beispiel 83:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(3-phenylisoxazol-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 436,15$

Beispiel 84:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-{4-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 437,15$

Beispiel 85:

N-[4-(1-Adamantyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 427,15$

Beispiel 86:

N-(2-Fluoro-6-methoxybenzyl)-*N'*-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 295,05$

Beispiel 87:

N-[4-(3,4-Difluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 405,15$

Beispiel 88:

N-[4-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 426,05$

Beispiel 89:

N-[4-(3-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 403,05$

Beispiel 90:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(2-thienyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 375,05$

Beispiel 91:

N-[4-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 405,15$

Beispiel 92:

N-(2-Methoxybenzyl)-*N'*-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 310.15$

Beispiel 93:

N-1*H*-Benzimidazol-2-yl-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 296.15$

Beispiel 94:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazol-2-yl)guanidin
acetat

ESI-MS $[M+H^+] = 347.15$

Beispiel 95:

N-(2,6-Dimethoxybenzyl)-*N'*-[4-(4-isopropylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 411.15$

Beispiel 96:

N-[4-(1-Benzothien-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin
hydrobromid

ESI-MS $[M+H^+] = 425.05$

Beispiel 97:

N-(4-Cyclohexyl-1,3-thiazol-2-yl)-*N'*-(2,6-dimethoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 375.15/376.15$

Beispiel 98:

N-[4-(2-Fluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 357.05$

Beispiel 99:

N-[4-(3-Fluorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2-methoxybenzyl)guanidin

ESI-MS $[M+H^+] = 357.05$

Beispiel 100:

N-(2-Methoxybenzyl)-N'-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}guanidin
ESI-MS [M+H⁺] = 423.05

Beispiel 101:

N-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-N'-(2-methoxybenzyl)guanidin
ESI-MS [M+H⁺] = 383.05

Beispiel 102:

2-[[[2,6-Dimethoxybenzyl)amino](imino)methyl]amino}-N,N,4-trimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamid; ESI-MS [M+H⁺] = 378.15

Beispiel 103:

N-(2-Methoxybenzyl)-N'-{4-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}guanidin
ESI-MS [M+H⁺] = 407.05

Beispiel 104:

N-{4-[2-({Imino[(2-methoxybenzyl)amino]methyl)amino)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}methanesulfonamid; ESI-MS [M+H⁺] = 432.05

Beispiel 105:

N'-(2,6-Dimethoxybenzyl)-N-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)guanidin
x 0,5 (2E)-But-2-enedioat; ESI-MS[M+H⁺] = 370.1

N'-(2,6-Dimethoxybenzyl)-N-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)guanidin wurde analog Beispiel 1 hergestellt mit folgenden Variationen: Die Alkylierung von N-(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)thioharnstoff mit Methyljodid wurde in Gegenwart von 1,5 Äquivalenten Triethylamin durchgeführt und die Umsetzung von Methyl N'-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)imidothiocarbamat mit 2,6-Dimethoxybenzylamin erfolgte bei 140°C in der Mikrowelle (120 Watt). Nach chromatographischer Reinigung wurde das Produkt ins (2E)-But-2-enedioat überführt.

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 3,83 (s, 6H), 4,42 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,24 (sbr, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,96 (sbr, 2H).

¹³C-NMR (100,6 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 33,80 (t), 55,92 (q), 104,15 (2x d), 112,67 (s), 127,13 (d), 128,53 (2x d), 129,73 (d), 133,14 (s), 134,00 (2x d), 156,13 (s), 158,07 (s), 166,02 (2x s).

Beispiel 106:

N'-(2-Methoxybenzyl)-*N*-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)guanidin (2*E*)-But-2-enedioat; ESI-MS[*M*+*H*⁺] = 340.1

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 105

Biologische Tests

1. [³H]5-CT Bindungsassay h5-HT_{5A}

Membranen von HEK293-Zellen, die das h5-HT_{5A}-Rezeptorgen permanent exprimieren, werden in 100 mM Tris-HCl-Puffer (pH 7,7), der 1mM EDTA enthält, in Gegenwart von 2,5 nM [³H]5-CT inkubiert (600 µl Gesamtvolumen). Die Gesamtbindung ist definiert durch die Bindung, die beobachtet wird, wenn die Membranen in Gegenwart des Radioliganden allein inkubiert werden. Die durch die Verbindung induzierte Hemmung wird bestimmt durch Inkubieren von Zellmembranen in Gegenwart des Radioliganden und von verschiedenen Konzentrationen der interessierenden Verbindung. Die unspezifische Bindung ist definiert durch die [³H]5-CT-Bindung, die durch Inkubieren der Membranen wie für die Gesamtbindung, aber in Gegenwart von 10 µM Methiothepine erhalten wird. Im Anschluss an eine Inkubation von 75 min bei 30°C wird die Membransuspension durch GF/B-Filter, eingehüllt mit 0,03 % PEI, filtriert, wobei ein Skatron^R-Erntesystem verwendet wird. Die in dem Filter zurückgehaltene Radioaktivität wird durch Flüssigszintillationszählung quantifiziert.

2. Funktioneller Assay für menschliche 5-HT_{5A}-Rezeptorliganden -Serotonin-induzierte Zunahme der GTP-Europium-Bindung

Allgemeine Beschreibung:

Eine Stimulierung von G Protein-gekoppelten Rezeptoren durch geeignete Agonisten führt zur Bindung von GTP an die α-Untereinheit von trimeren G-Proteinen, gefolgt von der Dissoziation der GTP-gebundenen α-Untereinheit von den βγ-Untereinheiten und der Aktivierung der Signaltransduktion. Durch Verwenden eines Europium-markierten GTP-Analogons, GTP-Eu, kann die Aktivierung eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors

durch einen Agonisten als eine Zunahme der Bindung von GTP-Eu an den Rezeptor-G-Protein-Komplex verfolgt werden. Nach dem Entfernen von ungebundenem GTP-Eu kann gebundenes GTP-Eu durch Messen der zeitaufgelösten Fluoreszenzemission in geeigneten Nachweisvorrichtungen quantifiziert werden.

Zelllinie: h5HT5A_18.2_SH-sy-5y, eine menschliche Neuroblastomzelllinie, die den menschlichen 5-HT5A-Rezeptor stabil exprimiert.

Membranpräparation: Zellmembranen werden gemäß einer Standardvorschrift in Gegenwart von Proteaseinhibitoren hergestellt und werden durch zwei aufeinanderfolgende Zentrifugationsschritte bei 40000xg teilweise aufgereinigt. Aliquots werden bei -80°C aufbewahrt.

Assay:

Der Assay wird in Filterplatten mit 96 Vertiefungen (AcroWell-96, Pall Corp.) durchgeführt. Die in Assaypuffer (2,5 μ M GDP, 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 50 mM HEPES pH 7,4) verdünnten Rezeptormembranen werden zu der Filterplatte zugegeben (5 μ g Rezeptormembran/Vertiefung). Testverbindungen werden in 100 % DMSO gelöst und Reihenverdünnungen werden zu den Rezeptormembranen zugegeben (DMSO-Endkonzentration 0,5 %). Die Reaktion wird durch die Zugabe von Serotonin (Endkonzentration 1 μ M, gesamtes Assayvolumen 100 μ l) gestartet. Nach einem ersten Inkubationszeitraum von 30 min bei 30°C wird GTP-Eu (Endkonzentration 10 nM) zugegeben, gefolgt von einem zweiten Inkubationszeitraum von 30 min bei 30°C. Die Reaktion wird durch schnelle Vakuumfiltration angehalten und die Vertiefungen werden zweimal mit eiskaltem Assaypuffer gewaschen. Gebundenes GTP-Eu wird in einem VICTOR-Multilabel-Counter (PerkinElmerCorp.) unter Verwendung der zeitaufgelösten Europium-Einstellungen gemessen. Die Daten werden bezüglich der unspezifischen Bindung korrigiert und IC₅₀-Werte werden mit PRISM4.0 (GraphPad Inc.) unter Verwendung von standardmäßigen nicht-linearen Kurvenanpassungsalgorithmen berechnet. Kb-Werte werden aus IC₅₀-Werten unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Näherung berechnet.

In beiden Assays werden verschiedene Konzentrationen der Testsubstanzen eingesetzt, und die Ki-bzw. die IC50-Werte bestimmt. Die Affinität ausgewählter Verbindungen ist in nachfolgender Tabelle gezeigt:

Table 1 Affinität ausgewählter Verbindungen an 5-HT5A (Ki)

Beispiel #	Bindungsaffinität 5-HT5A (Ki)
1	+++
2	+++
7	+
28	++
30	+
54	++
95	+++

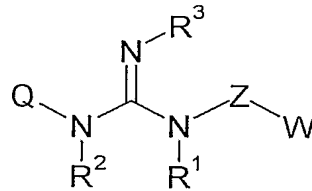
+ bedeutet eine Affinität > 500 nM

++ bedeutet eine Affinität zwischen 50 und 500 nM

+++ bedeutet eine Affinität < 50 nM

Patentansprüche

1. Guanidinverbindung der allgemeinen Formel I

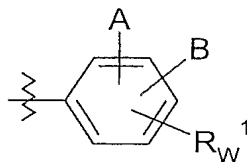


I

entsprechende enantiomere, diastereomere und/oder tautomere Formen davon sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon, wobei die angegebenen Reste die folgenden Definitionen besitzen:

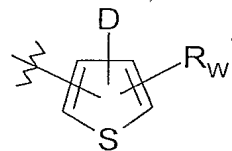
W:

einen Rest der allgemeinen Formel **W1** oder **W2**



W1

oder



W2

worin

A:

NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH, Halogen, SH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder

O-R_A¹, CO-R_A¹, S-R_A¹, SO-R_A¹, CO-O-R_A¹, NR_A⁴-CO-O-R_A¹, O-CH₂-COO-R_A¹, NR_A²R_A³, CONH₂, SO₂NH₂, NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂-R_A¹, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ oder CO-NR_A²R_A³;

R_A^1 :

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, C_2 - C_6 -Alkenylen-Aryl oder C_1 - C_6 -Alkylen-Hetaryl;

R_A^2 :

Wasserstoff, OH, CN, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_6 -Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl oder SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl;

R_A^3 :

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_6 -Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl oder SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl;

oder die Reste R_A^2 und R_A^3 zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden; wobei gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und wobei der dadurch gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiert Cyclus ankondensiert sein kann;

R_A⁴:

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₂-Alkynyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Arylalkyl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, Hetaryl, CO-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

B:

Wasserstoff oder wie Rest **A** definiert ist,

oder jeweils unabhängig voneinander zwei der Reste **A**, **B** oder **R_W¹** zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden; wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

R_W¹:

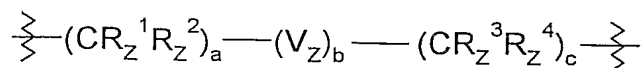
Wasserstoff, OH, Halogen, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, oder jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Thioalkyl, Aryl, Hetaryl, O-C₁-C₆-Alkyl, O-Aryl, O-Benzyl, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO-Aryl, CONH₂, CONH-C₁-C₆-Alkyl, SO₂NH-C₁-C₆-Alkyl, CON-(C₁-C₆-Alkyl)₂, SO₂N-(C₁-C₆-Alkyl)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-Alkyl oder NH-CO-C₁-C₆-Alkyl;

D:

wie Rest **A** definiert ist;

Z:

einen Rest der allgemeinen Formel **Z1**



Z1

mit den Indizes

$a = 0 - 4$

$b = 0, 1$

$c = 0 - 4$

wobei die Summe aus a, b und c mindestens 1 und höchstens 5 beträgt;

$\text{R}_Z^1, \text{R}_Z^2, \text{R}_Z^3, \text{R}_Z^4$ unabhängig voneinander:

Wasserstoff, Halogen, OH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, oder

jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_Z^1 und R_Z^2 oder R_Z^3 und R_Z^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus bilden, wobei der Heterocyclus bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann;

V_Z:

-CO-, -CO-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-SO₂-,
-CS-, -CS-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CS-, -CS-O-, -O-CS-, -CO-O-, -O-CO-, -O-, Ethinylen,
-C(=CR_Z⁶R_Z⁷)-, -CR_Z⁶=CR_Z⁷-, -NR_Z⁵-CO-NR_Z^{5*}-, -O-CO-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-;

$\text{R}_Z^5, \text{R}_Z^{5*}$ unabhängig voneinander:

Wasserstoff oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₂-Alkynyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, Hetaryl, CO-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

R_Z⁶, R_Z⁷ unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

R¹, R², R³ unabhängig voneinander:

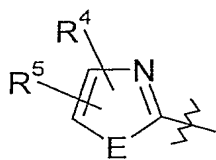
Wasserstoff, OH, CN, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, O-C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, O-Aryl, O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, O-Hetaryl, O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₆-Alkyl, OCO-Aryl, OCO-Hetaryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder

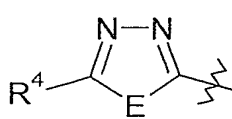
jeweils unabhängig vom dritten Rest zwei Reste von **R¹, R²** oder **R³** zusammen einen 5 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus, oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiert Cyclus ankondensiert sein kann;

Q:

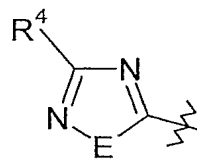
einen zweifach substituierten 5-gliedrigen Hetaryl-Rest, ausgewählt aus **Q1** bis **Q6**



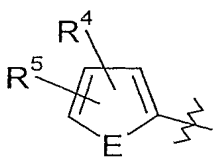
Q1



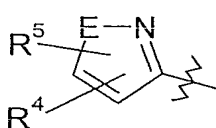
Q2



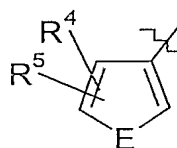
Q3



Q4



Q5



Q6

E: O, N-R_Q¹ oder S;

R_Q¹:

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, CO-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, CO-O-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander einen Rest, ausgewählt aus den Gruppen **1.)**, **2.)**, **3.)**, **4.)** oder **5.)**:

- 1.) Wasserstoff, Halogen, CN, CF₃, CHF₂, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-Aryl, COO-C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkylen-COO-C₁-C₄-Alkyl;

- 2.) Phenyl oder Naphthyl, die jeweils mit R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 substituiert sind, wobei

R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 jeweils unabhängig voneinander einen Substituenten aus der folgenden Gruppe darstellen:

Wasserstoff, NO_2 , NH_2 , OH , CN , CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $COOH$, $O-CH_2-COOH$, SH , Halogen, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen-Aryl oder C_1-C_4 -Alkylen-Hetaryl, oder

$O-R_Q^5$, $S-R_Q^5$, $NR_Q^7R_Q^8$, $CO-OR_Q^6$, $NR_Q^8-CO-O-R_Q^6$, $O-CH_2-COO-R_Q^6$, $NR_Q^8-CO-R_Q^6$, $SO_2-R_Q^6$, $NR_Q^8-SO_2-R_Q^6$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $SO_2-NR_Q^7R_Q^8$ oder $CO-NR_Q^7R_Q^8$, oder

jeweils zwei der Reste aus R_Q^2 , R_Q^3 oder R_Q^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste können zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus kann gegebenenfalls substituiert sein oder an diesem Cyclus kann ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein;

R_Q^5 jeweils gegebenenfalls substituiertes C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, Heterocycloalkyl oder Hetaryl, oder C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, NO_2 , NH_2 , OH , CN , CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $NH-(C_1-C_6-Alkyl)$ und $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$;

R_Q^6 jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl oder C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl;

R_Q^7 Wasserstoff, OH, CN, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

R_Q^8 jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

oder die Reste R_Q^7 und R_Q^8 zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden; und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

- 3.) einen 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituierten Hetaryl-Rest aus der Gruppe, bestehend aus:

2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isythiazolyl, 4-Isythiazolyl, 5-Isythiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl oder Triazinyl oder deren anellierten Derivate Indazolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Chinolyl und Isochinolyl; oder

gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituiertes 2-Thienyl oder 3-Thienyl, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, O-CHF₂, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, NH-(C₁-C₆-Alkyl), N(C₁-C₆-Alkyl)₂, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl und SO₂-C₁-C₄-Alkyl;

- 4.) beide Reste **R**⁴ und **R**⁵ zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und mit bis zu zwei weiteren Resten substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;
- 5.) einen C₅-C₁₈- bi- oder tricyclischen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest.

2. Guanidinverbindung nach Anspruch 1, wobei die angegebenen Reste die folgenden Definitionen besitzen:

W: **W1;**

A: Halogen, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder C₂-C₆-Alkenyl,
O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²R_A³, NR_A⁴-CO-R_A¹ oder CO-NR_A⁴R_A¹;

R_A¹: jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl;

R_A²: Wasserstoff, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl,
CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-
Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

R_A³: jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl,
CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-
Hetaryl, oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;
oder die Reste **R_A²** und **R_A³** zusammen einen gegebenenfalls substituierten 5-
oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei gleiche
oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe O und N enthalten kann, bil-
den;

R_A⁴: Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest;

B: Wasserstoff oder wie Rest **A** definiert ist;

R_W¹: Wasserstoff, F, Cl, CN, CF₃, O-CF₃, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Aryl, C₁-C₆-Alkylamino oder
C₁-C₆-Dialkylamino;

in der Formel **Z1** die Summe aus a, b und c 1, 2 oder 3 ist;

$R_Z^1, R_Z^2, R_Z^3, R_Z^4$ unabhängig voneinander:

Wasserstoff, Halogen, OH, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl;

V_Z : -CO-, -CO-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CO-, -O-, -S-;

R_Z^5 : Wasserstoff, CH₃;

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH, CN, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, substituiertes Aryl, Benzyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₆-Alkyl, OCO-Aryl oder OCO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

Q ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus **Q1**, **Q2** und **Q3**;

R_Q^1 : Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes Benzyl, CO-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes SO₂-Aryl.

3. Guanidinverbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die angegebenen Reste die folgenden Definitionen besitzen:

A: OH, F, Cl, OCF₃, OCHF₂, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl oder S-C₁-C₄-Alkyl;

B: Wasserstoff, OH, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCHF₂, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl oder S-C₁-C₄-Alkyl;

R_W^1 : Wasserstoff, F, Cl, CN, CF₃ oder O-CF₃;

Z: jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkylen-O-C₁-C₄-Alkyl;

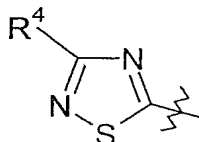
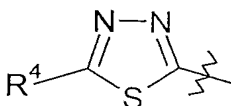
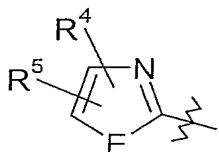
$R_Z^1, R_Z^2, R_Z^3, R_Z^4$ jeweils unabhängig voneinander:

Wasserstoff, F, CH₃;

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH, CN, O-Methyl, O-Phenyl, Acetyl, Benzoyl, O-Acetyl,
O-Benzoyl;

Q ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



R_Q^1 : Wasserstoff, CH_3 , Methansulfonyl, Phenylsulfonyl oder Tosyl.

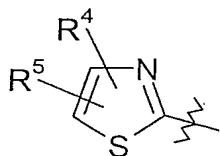
4. Guanidinverbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die angegebenen Reste die folgenden Definitionen besitzen:

A: OH, OCF_3 , OCH_3 , O-Ethyl, O-Propyl oder O-iPropyl;

Z: $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-O-$;

jeweils zwei der Reste R^1, R^2 , oder R^3 Wasserstoff sind, und der dritte Rest Wasserstoff, OH, Acetyl oder Benzoyl ist;

Q:



5. Guanidinverbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^4 und/oder R^5 jeweils unabhängig voneinander einen Rest ausgewählt aus den Gruppen 1.), 2.), 3.), 4.) oder 5.) darstellen:

1.) Wasserstoff, F, Cl, CN, CF_3 , oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

2.) R_Q^1 , R_Q^2 und R_Q^3 unabhängig voneinander

Wasserstoff, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, F, Cl, OH oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Hetaryl, C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, O- R_Q^5 , $NR_Q^7R_Q^8$, CO-OR_Q⁶, NR_Q^8 -CO-O- R_Q^6 , O-CH₂-COO- R_Q^6 , NR_Q^8 -CO- R_Q^6 , SO₂- R_Q^6 , NR_Q^8 -SO₂- R_Q^6 , NR_Q^8 -CO-O- R_Q^6 , SO₂NH₂, CONH₂, SO₂- $NR_Q^7R_Q^8$ oder CO- $NR_Q^7R_Q^8$;

R_Q^5 : C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, OH, CN, CF₃, OCF₃, NH-(C₁-C₄-Alkyl) und N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

R_Q^6 : jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Phenyl;

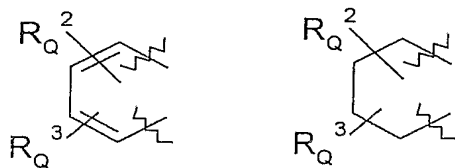
R_Q^7 : Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Allyl, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Phenethyl oder CH₂-Hetaryl;

R_Q^8 : jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Allyl, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Phenethyl oder CH₂-Hetaryl;

oder R_Q^7 und R_Q^8 bilden einen gegebenenfalls substituierten 3- oder 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe O und N enthalten kann;

3.) Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl;

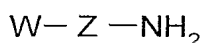
4.) beide Reste R^4 und R^5 zusammen einen der folgenden Ringe bilden:



wobei R_Q^2 und R_Q^3 wie unter 2.) definiert sind;

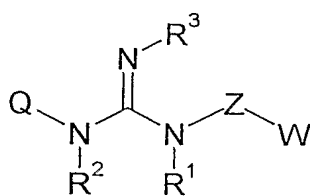
5.) Adamantyl.

6. Guanidinverbindung nach mindesten einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei ein Rest von R^4 und R^5 ausgewählt wird aus Gruppe 1.), und der andere Rest von R^4 und R^5 ausgewählt wird aus Gruppe 1.), 2.) oder 3.).
7. Guanidinverbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 als Arzneimittel.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Guanidinverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.
9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel IVA zur Herstellung von 5HT5A-Rezeptorliganden:



IVA

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung der Guanidinverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
11. Verwendung einer Guanidinverbindung der allgemeinen Formel IA



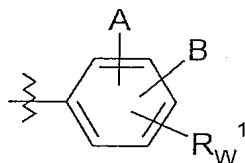
IA

der entsprechenden enantiomeren, diastereomeren und/oder tautomeren Formen davon sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon,

wobei die angegebenen Reste die folgenden Definitionen besitzen:

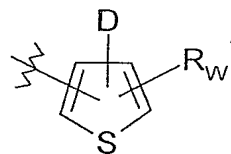
W:

einen Rest der allgemeinen Formel **W1** oder **W2**



W1

oder



W2

A:

NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH, Halogen, SH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl oder C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder

O-R_A¹, CO-R_A¹, S-R_A¹, SO-R_A¹, CO-O-R_A¹, NR_A⁴-CO-O-R_A¹, O-CH₂-COO-R_A¹, NR_A²R_A³, CONH₂, SO₂NH₂, NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂-R_A¹, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ oder CO-NR_A²R_A³;

R_A¹:

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₂-C₆-Alkenylen-Aryl oder C₁-C₆-Alkylen-Hetaryl;

R_A²:

Wasserstoff, OH, CN, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

R_A³:

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

oder die Reste R_A^2 und R_A^3 zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden; wobei gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und wobei der dadurch gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituerter Cyclus ankondensiert sein kann;

R_A^4 :

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₂-Alkynyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Arylalkyl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, Hetaryl, CO-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl;

B:

Wasserstoff oder wie Rest **A** definiert ist,

oder jeweils unabhängig voneinander zwei der Reste **A**, **B** oder R_W^1 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden;

wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann;

R_w¹:

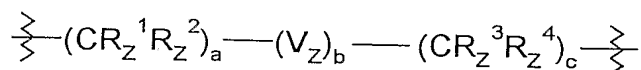
Wasserstoff, OH, Halogen, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, oder jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylen-S-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Hetaryl, O-C₁-C₆-Alkyl, O-Aryl, O-Benzyl, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, Pyrrolidiny, Piperidiny, Morpholiny, CO-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO-Aryl, CONH₂, CONH-C₁-C₆-Alkyl, SO₂NH-C₁-C₆-Alkyl, CON(C₁-C₆-Alkyl)₂, SO₂N(C₁-C₆-Alkyl)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-Alkyl oder NH-CO-C₁-C₆-Alkyl;

D:

wie Rest **A** definiert ist;

Z:

einen Rest der allgemeinen Formel **Z1**



Z1

mit den Indizes

a = 0 - 4

b = 0, 1

c = 0 - 4

wobei die Summe aus a, b und c höchstens 5 beträgt;

$R_Z^1, R_Z^2, R_Z^3, R_Z^4$ unabhängig voneinander:

Wasserstoff, Halogen, OH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, Hetaryl oder C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, oder

jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_Z^1 und R_Z^2 oder R_Z^3 und R_Z^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, bilden;

V_Z :

-CO-, -CO-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-SO₂-, -CS-, -CS-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-CS-, -CS-O-, -O-CS-, -CO-O-, -O-CO-, -O-, Ethinylen, -C(=CR_Z⁶R_Z⁷)-, -CR_Z⁶=CR_Z⁷-, -NR_Z⁵-CO-NR_Z^{5*}-, -O-CO-NR_Z⁵-, -NR_Z⁵-;

R_Z^5, R_Z^{5*} unabhängig voneinander:

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_{12} -Alkynyl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl, SO₂- C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, Hetaryl, CO-Hetaryl oder SO₂- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl;

R_Z^6, R_Z^7 unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, Hetaryl oder C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl;

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander:

Wasserstoff, OH, CN, oder

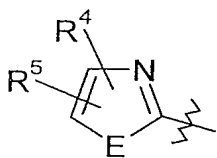
jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, O- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, O- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, O-Aryl, O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, O-Hetaryl, O- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, CO-O- C_1 - C_6 -Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-Hetaryl,

CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₆-Alkyl, OCO-Aryl, OCO-Hetaryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, OCO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, oder

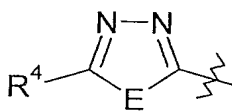
jeweils unabhängig vom dritten Rest zwei Reste von **R**¹, **R**² oder **R**³ zusammen einen 5 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus, oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome aus der Gruppe O, N, S enthalten kann, bilden, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

Q:

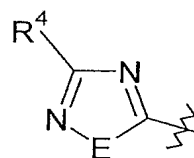
einen zweifach substituierten 5-gliedrigen Hetaryl-Rest, ausgewählt aus **Q1** bis **Q6**



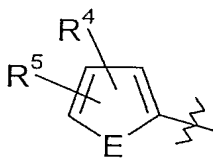
Q1



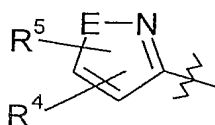
Q2



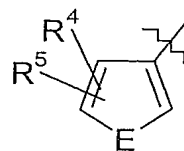
Q3



Q4



Q5



Q6

E: O, N- R_Q^1 oder S;

R_Q^1 :

Wasserstoff, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, CO- C_1 - C_4 -Alkyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl, Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Hetaryl, CO-O-Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl oder CO-O- C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl;

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander einen Rest ausgewählt aus den Gruppen 1.), 2.), 3.), 4.) oder 5.):

- 1.) Wasserstoff, Halogen, CN, CF_3 , CHF_2 , oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl, C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, C_1 - C_6 -Alkylen-O- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylen-O-Aryl, COO- C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkylen-COO- C_1 - C_4 -Alkyl;
- 2.) Phenyl oder Naphthyl, die jeweils mit R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 substituiert sind, wobei

R_Q^2 , R_Q^3 und R_Q^4 jeweils unabhängig voneinander einen Substituenten aus der folgenden Gruppe darstellen:

Wasserstoff, NO_2 , NH_2 , OH, CN, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, COOH, O- CH_2 -COOH, SH, Halogen, oder

jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkylen-Aryl oder C_1 - C_4 -Alkylen-Hetaryl, oder

O- R_Q^5 , S- R_Q^5 , $NR_Q^7R_Q^8$, CO-OR $_Q^6$, NR_Q^8 -CO-O- R_Q^6 , O- CH_2 -COO- R_Q^6 , NR_Q^8 -CO- R_Q^6 , SO_2 - R_Q^6 , NR_Q^8 - SO_2 - R_Q^6 , SO_2NH_2 , $CONH_2$, SO_2 - $NR_Q^7R_Q^8$ oder CO- $NR_Q^7R_Q^8$, oder

jeweils zwei der Reste aus R_Q^2 , R_Q^3 oder R_Q^4 zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten Carbo-

cyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert sein kann;

R_Q⁵ jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Hetaryl;

R_Q⁶ jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl oder C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl;

R_Q⁷ Wasserstoff, OH, CN, oder
jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkylen-Aryl, C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

R_Q⁸ jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylen-Heterocycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Heterocycloalkyl, C₁-C₆-Alkylen-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-C₁-C₆-Alkyl, CO-Aryl, CO-Hetaryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl, CO-O-C₁-C₆-Alkyl, CO-O-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Aryl, CO-O-Hetaryl, CO-O-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl,

SO₂-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Hetaryl, SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Aryl oder SO₂-C₁-C₄-Alkylen-Hetaryl;

oder beide Reste R_Q^7 und R_Q^8 zusammen mit dem Stickstoff einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der ein, zwei oder drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann- bilden; und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituerter Cyclus ankondensiert sein kann;

- 3.) einen 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituierten Hetaryl-Rest aus der Gruppe, bestehend aus:

2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl oder Triazinyl oder deren anellierten Derivate Indazolyl, Indolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Indoliny, Benzi- midazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Chinoliny und Isochinoliny;

- 4.) beide Reste R^4 und R^5 zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden, und mit bis zu zwei weiteren Resten substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei an diesem Carbo- oder Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus

oder Heterocyclus bilden können, wobei der Heterocyclus bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und wobei der gebildete Cyclus gegebenenfalls substituiert sein kann oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann;

5.) einen C₆-C₁₀- bi- oder tricyclischen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest;

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine 5-HT₅-Rezeptoraktivität moduliert werden.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei **R**⁴ und/oder **R**⁵ die folgenden Bedeutungen besitzen:

2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl, die gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten substituiert sein können.

13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12 zur Behandlung von neuropathologischen, neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Störungen, Symptomen und Fehlfunktionen.

14. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 13 zur Behandlung von Migräne und Gehirnschädigungen.

15. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von neuropathologischen, neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Krankheiten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus cerebraler Ischämie, Schlaganfall, Epilepsie und Anfälle im allgemeinen, Psychosen, Schizophrenie, Autismus, OCD-Syndrom, cognitiven Erkrankungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Depressionen, bipolaren und/oder unipolaren Depressionen, Angstzuständen, Demenz, seniler Demenz, Alzheimer Demenz, demyelinisierenden Erkrankungen, Multipler Sklerose und Gehirntumoren.

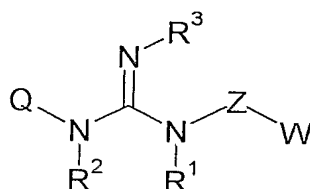
16. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12 zur Behandlung von Krankheiten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus cerebrovaskulären Störungen, Schmerz, Schmerz-

bedingten Störungen, Abhängigkeit, Drogen-bedingten Störungen, Amnesie, Alkoholmissbrauch, Drogenmissbrauch, Störungen des circadianen Rhythmus und Cushing Syndrom.

Guanidinverbindungen und ihre Verwendung als Bindungspartner für 5-HT₅-Rezeptoren

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Guanidinverbindungen der allgemeinen Formel I



I

entsprechende enantiomere, diastereomere und/oder tautomere Formen davon sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Weiterhin betrifft die vorliegende Verbindung die Verwendung von Guanidinverbindungen als Bindungspartner für 5-HT₅-Rezeptoren zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine 5-HT₅-Rezeptoraktivität moduliert werden, insbesondere zur Behandlung von neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Störungen sowie den damit zusammenhängenden Anzeichen, Symptomen und Fehlfunktionen.